

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/087647 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C07D
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000783
- (22) Date de dépôt international : 29 mars 2004 (29.03.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
03/03812 28 mars 2003 (28.03.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BIGOT,
Antony [FR/FR]; 8, rue Jean Rostand, F-91300 Mussy
(FR). CHEVE, Michel [FR/FR]; 3, rue Paul Belmon-
don, F-91450 Soisy sur Seine (FR). EL AHMAD,
Youssef [FR/FR]; 11, avenue de Verdun, F-94000
Creteil (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2, allée
Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). MARTIN, Jean-Paul

[FR/FR]; 14, avenue de l'agent Sarre, F-92700 Colombes
(FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robin-
son, F-92290 Chateaufort (FR). PANTEL, Guy
[FR/FR]; 12, rue Jean-Baptiste Clément, F-94510 La
Queue en Brie (FR). RONAN, Baptiste [FR/FR]; 15, allée
des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). TABART, Michel
[FR/FR]; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville
(FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46, rue Jules Fossier,
F-95380 Louvre (FR).

(74) Mandataire : DAVID, François; Aventis Pharma S.A.,
Direction des Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165
Antony Cedex (FR).

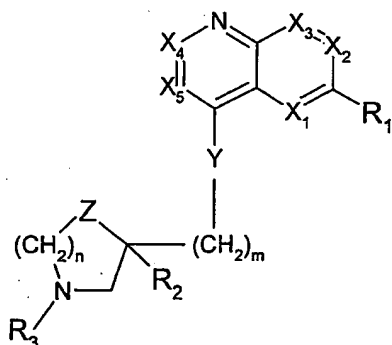
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 4-SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS AND INTERMEDIATES AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(54) Titre : DERIVES DE QUINOLÉINES-4-SUBSTITUÉES, LEURS PROCÉDES ET INTERMÉDIAIRES DE PRÉPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns 4-substituted quinoline derivatives active as antimicrobial agents, of general formula (I), wherein: X₁, X₂, X₃, X₄ and X₅ respectively represent >C-R₁ to >C-R₅, or not more than one represents N; Y represents CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF or CF₂, R being hydrogen or alkyl; m is 1, 2, or 3 and n is 0, 1 or 2; Z is CH₂ or Z represents O, S, SO, SO₂ and, in that case, n is equal to 2; R₂ represents -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH or -CH₂-CH₂OH, R being as defined above; R₃ represents phenyl, heteroaryl or alk-R^o, wherein alk is an alkyl and R^o represents various groups, optionally oxygenated, sulphured or aminated, in their enantiomeric or diastereoisomeric forms or mixtures thereof, and optionally in their syn or anti forms or mixtures thereof, as well as their salts.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale : qui sont actifs comme anti-microbiens, dans laquelle : X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R₁ à >C-R₅, ou bien l'un au plus représente N, Y représente CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R étant Hydrogène ou alcoyle, m est 1, 2 ou 3 et n est 0, 1 ou 2, Z est CH₂ ou Z représente O, S, SO, SO₂ et, dans ce cas, n est égal à 2, R₂ représente -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH ou -CH₂-CH₂OH, R étant tel que défini plus haut, R₃ représente phényle, hétéroaryle ou alk-R^o, où alk est alcoyle et R^o représente divers groupements, le cas échéant oxygénés, soufrés ou aminés, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

WO 2004/087647 A2



KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

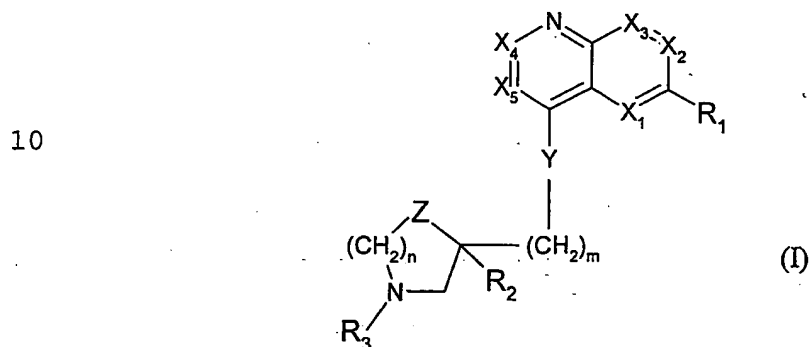
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

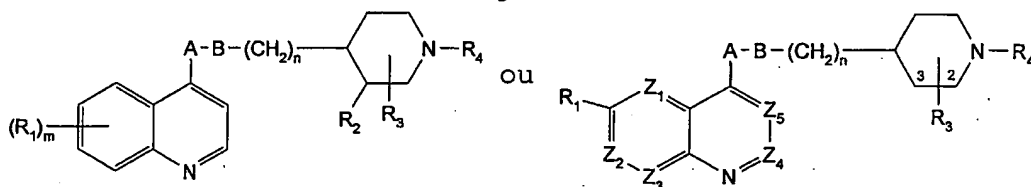
DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

5 La présente invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leurs procédé et intermédiaires de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont
 20 été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :



dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente
 25 alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyl, alcoylcarbonyl, alcényloxycarbonyl, alcénylcarbonyl, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle, R_4 est un groupe
 30 $-CH_2-R_5$ pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylcoyle éventuellement

substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyloxy, sulfonyloxy, NR₁₁, CR₆R₇ pour lequel R₆ et R₇ représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcényloxy, alcényloxy, hydroxy, amino, et Z₁ à Z₅ sont N ou CR_{1a} ...

D'autres demandes, notamment WO 00/21952, WO 00/21948, WO 01/07432, WO 01/07433, WO 03/010138, ou encore WO 02/40474 ou WO 02/072572 décrivent d'autres dérivés de 4-quinolyl propyl) pipéridines, substituées notamment en 3 ou disubstituées en 4, actifs dans le même domaine. La demande européenne EP 30044 décrit par ailleurs des dérivés apparentés, actifs dans le domaine cardiovasculaire. Aucun dérivé de cette nature dont le cycle pipéridine a été modifié comme dans ceux de formule (I) ci-dessus n'a été décrit à ce jour.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les composés de formule générale (I) dans laquelle :

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyloxy, cycloalcoyloxy-carbonyloxy, nitro, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont

l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle),
 ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro,
 hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy,
 cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique,
 5 carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb
 ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme
 précédemment,
 ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy,
 hétérocyclylméthoxy, ou bien R₁ peut également représenter
 10 difluorométhoxy, ou un radical de structure -C_mF_{2m+1}, -SC_mF_{2m+1}
 ou -OC_mF_{2m+1} pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'₅
 peut également représenter trifluoracétyle ;

m est égal à 1, 2 ou 3 ;

15

n est égal à 0, 1 ou 2 ;

Y représente un groupe CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R
 étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C₁₋₆) ;

20

Z représente un groupe CH₂, ou bien Z représente un atome
 d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe SO ou un groupe
 SO₂ et, dans ce cas, n est égal à 2 ;

25 R₂ représente un radical -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH
 ou -CH₂-CH₂OH, R étant tel que défini plus haut ;

R₃ représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou
 bicyclique, alk-R^o, pour lequel alk est un radical alcoylène
 30 et R^o représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy,
 alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino,
 dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio,
 cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino,
 N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, acyle,
 35 cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio,
 phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl
 N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)₂,
 phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle,

phénylalcylsulfonyle, phénylalcylamino, N-alcyl N-phényl aminoalcyle, N-cycloalcyl N-phénylalcyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, 5 hétéroarylamino, N-alcyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcylloxy, hétéroarylalcylthio, hétéroarylalcylsulfinyle, hétéroarylalcylsulfonyle, hétéroarylalcylamino, N-alcyl N-hétéroaryl amino-alcyle, 10 N-cycloalcyl N-hétéroaryl aminoalcyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcylloxy-carbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcyle, cycloalcyle, phényle, hétéroaryle mono ou 15 bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcylloxy, cycloalcylloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant 20 un substituant alcyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle, ou bien R^o₃ représente -CR'^b=CR'^c-R'^a pour lequel R'^a représente phényle, phénylalcyle, hétéroaryle ou 25 hétéroarylalcyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcyle, phénylthioalcyle, phénylsulfinylalcyle, phénylsulfonylalcyle, phénylaminoalcyle, N-alcyl N-phényl aminoalcyle, hétéroaryloxyalcyle, hétéroarylthioalcyle, 30 hétéroarylsulfinylalcyle, hétéroarylsulfonylalcyle, hétéroarylaminoalcyle, N-alcyl N-hétéroaryl aminoalcyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, 35 et pour lequel R'^b et R'^c représentent hydrogène, alcyle ou cycloalcyle, ou bien R^o₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcyle, phényle, phénylalcyle, phénoxyalcyle, phénylthioalcyle,

N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle
5 citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien R^o, représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont
10 éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb
15 sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonyl-alcoyle, étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone
20 en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels, sont de très
25 puissants agents anti-bactériens.

Il est entendu que lorsque les radicaux représentent ou portent un atome d'halogène, celui-ci est choisi parmi fluor, chlore, brome et iode, et est de préférence le fluor.

30

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux représentent ou portent un substituant hétéroaryle mono ou bicyclique, ce dernier contient 5 à 10 chaînons et peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle,
35 pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, benzothiényle, benzofuranyle indazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle,

quinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, quinazolyle, quinoxalyle, benzoxazolyle et benzimidazolyle, éventuellement substitués par les substituants cités ci-dessus.

5 Parmi les composés de formule générale (I), on peut notamment citer ceux dans lesquels X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont tels que définis ci-dessus,

R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 , identiques ou différents,
10 représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alcoyle, alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;
Y représente un radical CH_2 , $CHOH$, CHF , $CHNH_2$ ou $C=O$;

15 m est égal à 1 ;

n est tel que défini précédemment ;

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier
20 cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini précédemment, et

R_3 représente un radical $alk-R^o$, pour lequel alk est un
25 radical alcoylène et R^o représente alcoyloxy, alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino,
30 phénylcoyloxy, phénylcoylthio, phénylcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylcoyl amino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl, N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylcoyloxy,
35 hétéroarylcoylthio, hétéroarylcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), -NRaRb ou -CO-NRaRb

pour lesquels Ra et Rb sont définis comme plus haut, ou bien R°₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phényl alcoyle, hétéroaryle ou hétéroaryl alcoyle, phénoxy alcoyle, phénylthio alcoyle, phénylamino alcoyle, 5 N-alcoyl N-phényl amino alcoyle, hétéroaryloxy alcoyle, hétéroarylthio alcoyle, hétéroarylamino alcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl amino alcoyle, hétéroarylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c 10 représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phényl alcoyle, phénoxy alcoyle, phénylthio alcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle, hétéroaryl alcoyle, hétéroaryloxy alcoyle, hétéroarylthio- 15 alcoyle, hétéroarylamino alcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl amino alcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, 20 benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués comme envisagé plus haut,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn 25 ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels, et plus particulièrement ceux dans lesquels

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅,

30

R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

35 Y représente un radical CH₂, CHOH, CHF, CHNH₂ ou C=O ;

m est égal à 1 ;

n est tel que défini précédemment;

Z est un groupe CH₂ ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

5

R₂ est tel que défini plus haut, et

R₃ représente un radical alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoylène et R°₃ représente cycloalcoyloxy,
10 cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ou bien R₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente
15 phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylthio (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène,
20 alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle,
25 hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnées ci-dessus sont
30 éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

Parmi les composés de formule générale (I), l'invention
35 a tout particulièrement pour objet l'une quelconque de ceux dont les noms suivent :

- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-

- carboxylique ;
- 1'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 5 ◦ 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 10 • 1'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 1'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
 - 15 • 1'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl)-azétidine-3-carboxylique ;
 - 20 • 1'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 1'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 25 • 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 30 • 1'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 35 • 1'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
 - 1'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-

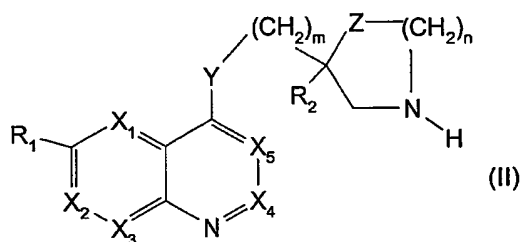
10

hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidine carboxylique ;

- l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
- l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que ses sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R_3 sur le dérivé de quinoléine-4-substituée de formule générale :



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , Y , Z , m et n sont définis comme précédemment, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti, et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R_3 sur l'azote hétérocyclique s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p.toluènesulfonyl, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte, dans un solvant

- organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base
- 5 minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. L'atome d'azote du cycle pyrrolidine du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles
- 10 compatibles avec le reste de la molécule ou la réaction ; la protection s'effectue par exemple par un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyl et benzyloxycarbonyl, et cet atome d'azote est libéré préalablement à la condensation avec le dérivé de formule (IIa), notamment par hydrolyse acide.
- 15 De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de chlore, de brome ou d'iode.

- Des conditions dans lesquelles peut être effectuée la condensation entre les dérivés de formules générales (II) et
- 20 (IIa) sont également décrites dans la demande WO 02/40474. Lorsque R_3 est un radical $-\text{alk}-R^\circ$, dans lequel R° est un groupement $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Rd}$, dans lequel Rd est tel que défini plus haut, on condense intermédiairement un halogénure d'alcynyle de formule $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{alk}-\text{X}$, puis on condense le radical Rd
- 25 approprié sur l'alcyne ainsi obtenu.
- Lorsque R_3 représente un radical $-\text{alk}-R^\circ$, pour lequel alk est un radical alcoyle et R° représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on peut également construire la chaîne en
- 30 condensant d'abord une chaîne $\text{HO}-\text{alk}-\text{X}$ pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa), puis, le cas échéant, en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle,
- 35 méthanesulfonylcoyle ou p.toluènesulfonylcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure $R^\circ_3\text{H}$ ou $R^\circ_3\text{H}_2$.

La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne

halogénoalcoyle ou p.toluènesulfonyle s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénéation ou de sulfonylation, notamment on fait agir un agent d'halogénéation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore (trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de p.toluènesulfonyle ou l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il peut être avantageux d'opérer en présence d'une base comme la pyridine ou la triéthylamine.

La réaction du dérivé aromatique R_3H ou R_3H_2 s'effectue avantageusement comme décrit précédemment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en présence d'iodure de potassium.

On peut encore opérer dans un éther (tétrahydrofuranne par exemple) dans des conditions de déshydratation en présence, par exemple, de diisopropylcarbodiimide et de triphénylphosphine.

Il est entendu que, si les radicaux R_3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes bien connues de l'homme du métier qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy protégé porté par R_2 peut être choisi parmi

les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertibutyliques, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction.

Le cas échéant, la protection du radical amino s'effectue au moyen des radicaux protecteurs habituels cités dans les références ci-dessus.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier. Selon l'invention, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle peuvent être préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R_2 est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxy méthyl protégé. Une fonction cétone éventuellement présente doit alors être intermédiairement protégée. Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lequel R_2 est carboxyméthyle ou carboxyéthyle peuvent également être préparés à partir des dérivés pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle, par action sur celui-ci d'un agent d'halogénéation ou de tosylation, puis d'un agent de cyanuration et enfin hydrolyse du nitrile.

On peut effectuer la réduction du carboxy protégé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C. On protège intermédiairement puis déprotège une fonction cétone éventuellement présente selon les méthodes classiques connues de l'homme du métier, notamment via un acétal, cyclique ou non.

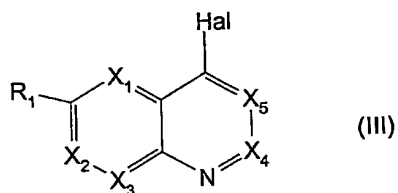
La réduction du carboxy libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium

et de lithium dans l'éther. De préférence, la fonction cétone est dans ce cas également intermédiairement protégée.

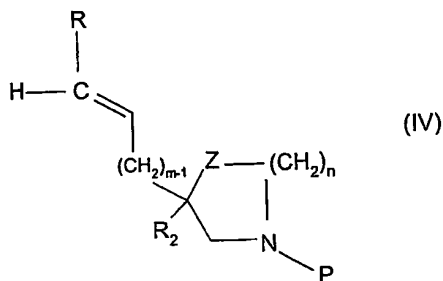
La transformation du radical hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle en un radical carboxyméthyle ou carboxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR s'effectue par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



dans laquelle R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de formule générale :



dans laquelle P est un groupement protecteur et R, Z, m, n et R_2 sont définis comme précédemment ou R_2 représente un radical

protégé si R_2 représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 attendu, et, le cas échéant, élimination du ou des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

P peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction (t-butyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle par exemple). Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituels dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

La réaction peut notamment être effectuée par action successive sur le dérivé de formule générale (II) d'un organoborane (9-borabicyclo[3,3,1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -20 et 20°C puis du dérivé bicyclique de formule générale (III) pour lequel Hal représente un atome de chlore ou de préférence un atome de brome ou d'iode, par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al. Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de palladium diphénylphosphinoférocène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, les produits de formule générale (II) pour lesquelles Y représente un groupe CROH, peuvent être préparées par oxydation en milieu basique du dérivé correspondant pour lequel Y est un groupe CHR. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre 0 et 100°C .

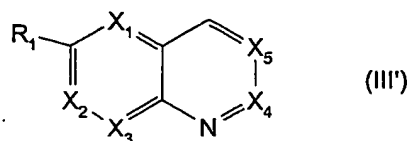
Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CRF ou CF₂ peuvent être préparés par fluoration respectivement à partir du dérivé pour lequel Y est un groupe CROH et de celui pour lequel Y est un groupe carbonyle. La
5 réaction est mise en oeuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor[®]), trifluorure de
10 morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975))]. La réaction de fluoration peut encore être effectuée au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2
15 éthyl) diéthylamine.

On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre
20 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

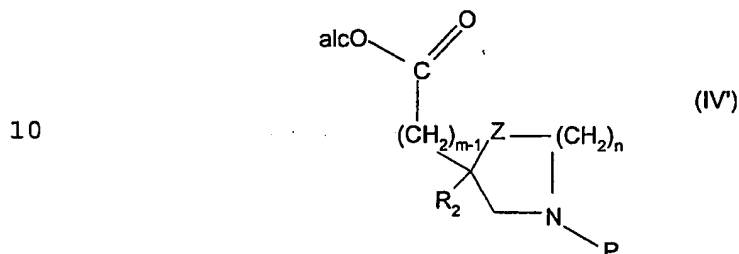
Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe carbonyle peuvent être préparés par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y
25 est un groupe CHOH. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium, éventuellement dans une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre -20 et 20°C, ou bien par action de chlorure d'oxalyle en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de
30 l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre -60 et 20°C par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979).

35 Ces dérivés peuvent encore être préparés par condensation du dérivé lithié en position 4 du dérivé hétéroaromatique de formule générale :

17



5 dans laquelle R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de formule générale :



10 dans laquelle P , R_2 , m et n sont définis comme dans la formule (IV) et alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 attendu, et le cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

La formation du dérivé lithié en position 4 du dérivé (III') se fait à l'aide d'une base lithiée forte comme le butyllithium, le sec-butyllithium, ou de préférence le lithium diisopropylamide, dans un solvant tel qu'un éther, le tétrahydrofurane par exemple, à une température comprise entre -78° et -40° . La condensation de ce dérivé lithié sur l'ester (IV') se fait dans le même solvant, à une température comprise entre -78°C et 0°C .

Le dérivé de formule (III') peut être préparé selon une méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

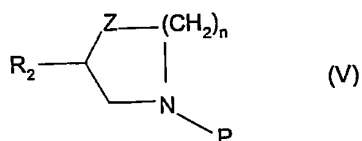
Le dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CRNH_2 peut être préparé à partir du dérivé CHOH correspondant que l'on transforme en son dérivé tosylé, sur lequel on fait agir de l'ammoniac. On opère dans un solvant inerte tel le N,N -diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde et de préférence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une

température comprise entre 20 et 100°C.

Le dérivé tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Y est CROH, par action du chlorure de tosyloxy dans la pyridine, à une température comprise entre -10 et 20°C.

La demande WO 02/40474 fournit des méthodes pour accéder aux différentes valeurs de R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ dans les dérivés de formules générales (II) et (III) et de Hal dans les dérivés de formule générale (III).

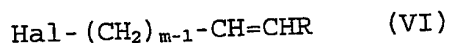
Les dérivés de formule générale IV peuvent être préparés par condensation sur un dérivé de formule générale :



15

dans laquelle n et P sont définis comme précédemment, et R₂ est défini comme dans la formule générale (IV) ou (IV'), d'un produit de formule générale :

20



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome et m et R sont définis comme précédemment. On opère de préférence en présence d'une base forte, notamment un amidure alcalin, par exemple le bis(triméthylsilyl) amidure de lithium, ou un lithien, par exemple le butyllithium, au sein d'un solvant organique qui peut notamment être un éther tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxane.

Dans le cas où m=1, on opère de préférence en condensant un dérivé de formule générale (V) telle que définie plus haut sur un produit de type dibromoéthane de formule générale :

35



dans laquelle R est défini comme précédemment, puis débromhydrate le produit obtenu par un procédé connu de l'homme du métier. On peut par exemple se référer à la méthode décrite par R.A. Bunce et al, Organic Preparations

5 Procedure Internationale 1999-31 (1) p. 99-106.

D'autres procédés permettant de préparer les dérivés de formule générale (IV) sont décrits dans la demande WO 02/40474. On opère au départ d'un dérivé hétérocyclique azoté approprié.

10 Des exemples sont fournis ci-après dans la partie expérimentale.

Les dérivés intermédiaires de formules générales (II) et (IV) obtenus lors de la mise en œuvre de procédé selon l'invention sont nouveaux et, à ce titre, font partie de
15 l'invention.

Les dérivés de formule (V) sont en général connus (on peut citer par exemple les références EP 405506 ou WO 00/37458) et, pour certains, commerciaux. Des préparations figurent ci-après dans la partie expérimentale.

20 Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des formes énantiomères ou diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti, lesquelles entrent bien entendu dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparés selon les méthodes
25 habituelles, connues de l'homme du métier, notamment par chromatographie chirale ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que
30 la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être le cas échéant transformés en sels d'addition avec les acides ou avec les bases, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels avec les acides ou les bases entrent aussi dans le
35 cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (par exemple les

chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates ou phosphates) ou avec les acides organiques (par exemple les succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, 5 phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates) ou avec des dérivés de substitution de ces acides.

Les dérivés de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en 10 sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un 15 éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités 20 les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN- 25 diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés de formule générale (I) selon l'invention 30 sont des agents antibactériens particulièrement actifs.

L'étude ci-après le démontre.

a) **Activité in vitro** La méthode des dilutions en milieu agar en accord avec les recommandations NCCLS est utilisée 35 pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en $\mu\text{g/ml}$.

Les activités des composés des exemples 1 à 4 sont regroupées dans le tableau suivant :

Gram-positif CMI µg/ml à 24 heures	
S. aureus IP8203 sensible	< 0,015 - 4
S. aureus AS 5155 methicilline resistant	< 0,015 - 4
S. pneumoniae 6254-01 MLS _B resistant	< 0,015 - 4
E. faecalis ATCC29212 vancomycine resistant	0,25 - 32
Gram-négatif CMI µg/ml à 48 heures	
M. catarrhalis IPA151 sensible	< 0,12 - 2
H. influenzae 87169 sensible	1 - > 64

In vitro, les composés de l'invention se sont donc montrés tout à fait remarquables sur à la fois germes gram positifs
5 que sur germes négatifs.

b) Activité in-vivo

Certains dérivés se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus IP8203 à des doses comprises entre 5 et 50 mg/kg par voie sous-cutanée
10 ou par voie orale.

c) Les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 50 mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale chez la souris (2
15 administrations/jour).

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par
20 des bactéries à gram -positif et notamment dans celles à staphylococcus, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post
25 grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires, ainsi que dans celles à streptocoques ou enterocoques.

Ces produits peuvent également être utilisés comme

médicaments dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses provoquées par des bactéries à gram-négatif telles que *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinoléine-4-substituée selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le

propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des
5 agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous
10 forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des
15 aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des
20 polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de
25 l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80
30 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinoléine-4-substituée selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet
35 recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet.

à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

5 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention.

a) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- 10 • Acide (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique..... 1 g
- Glucose..... qsp 2,5%
- hydroxyde de sodium..... qsp pH = 4-4,5
- 15 • eau ppi..... qsp 20 ml

b) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- 20 • acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylesulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylique..... 500 mg
- glucose..... qsp 5%
- hydroxyde de sodium..... qsp pH=4-4,5
- 25 • eau ppi..... qsp 50 ml

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

30

Acide (.-.-.)1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique

- 35 A 1,25 g (2,336 mmol) de (.-.-.)1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 25 cm³ de dioxane, on ajoute à une température

voisine de 20°C, 14,2 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 16 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 40 cm³ d'acétonitrile. Après 0,5 heure d'agitation à une température voisine de 0°C, le solide orange en suspension est filtré, rincé avec 2 fois 7 cm³ d'acétonitrile puis dissous dans 55 cm³ d'eau. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N à une valeur de pH voisine de 6-7 puis extraite par 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 10 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,55 g d'Acide (.+-.)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à 77°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,59 (mt : 4H) ; 1,81 (mt : 2H) ; 2,25 (mt : 1H) ; 2,38 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 2,57 (mt : 1H) ; 2,96 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 3,07 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,21 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 6,47 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,35 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H) ;

Spectre de masse IC : m/z=485 (MH⁺).

30

Exemple 2 :

(.+-.)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle :

35

A 2,171 g (5,67 mmol) de dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine

carboxylate de méthyle en solution dans 150 cm³ d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 3,92 g de carbonate de potassium, 1,03 g d'iodure de potassium puis une solution fraîchement
 5 préparée de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyle]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) dans dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris par 200 cm³ de dichlorométhane, lavé par 3 fois 100 cm³
 10 d'eau puis par 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,6 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant :
 15 cyclohexane / acétate d'éthyle (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,45 g de (+/-)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényle)-2-propènyle]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile
 20 jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,40 à 1,70 (mt : 3H) ; 1,81 (mt : 2H) ; 2,26 (mt : 1H) ; 2,36 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,65 (mt : 2H) ; 2,95
 25 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 3,06 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,18 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,53 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,45 (dt, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 6,60 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,23 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz :
 30 1H) ; 7,49 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H) ;

Spectre de masse IE : m/z=498 (M⁺), 439 (M-CO₂CH₃⁺), 153 (C₉H₇F₂⁺).

35

La solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyle]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) dans le dichlorométhane peut être préparée de la manière suivante :

A 1,25 g (7,34 mmol) d'alcool 2,5-difluorocinnamyle en solution dans 130 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 0,66 cm³ (9,07 mmol) de chlorure de thionyle et 1,08 g (9,07 mmol) de benzotriazole dans 70 cm³ de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3 et le résidu solide rincé par 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est lavé par 3 fois 75 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtré pour donner une solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) qui est aussitôt engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Le dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 2,9 g (6,495 mmol) de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 3-méthyle en solution dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 8,117 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans de le dioxane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,38 g de dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'un solide jaune.

30

Spectre de masse IE : m/z=346 (M⁺), 315 (M-OCH₃⁺), 304 (M-C₂H₄N⁺), 204 (C₁₂H₁₁ONF⁺).

Le (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 24,84 cm³ (12,42 mmol) d'une solution de 9-BBN (9-

borabicyclo[3.3.1]nonane) 0,5M/THF, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 2,23 g (8,279 mmol) de (+-)-3-(2-propènyle)-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne. Après réchauffement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C puis 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 2,509 g (8,279 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine en suspension dans 70 cm³ de tétrahydrofuranne puis 5,27 g (24,84 mmol) de phosphate de potassium et 0,182 g (0,248 mmol) de PdCl₂dppf (dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl de palladium). Après 16 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur Célite®. La Célite® est rincée par 3 fois 25 cm³ de tétrahydrofuranne. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par 3 fois 40 cm³ d'eau puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,7 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,9 g de (+-)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 3-méthyle, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de masse IE : m/z=446 (M⁺), 390 (M-C₄H₈⁺), 345 (390-CO₂H⁺), 204 (C₁₂H₁₁ONF⁺).

La 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

Le (+-)-3-(2-propènyle)-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 2,55 g (11,12 mmol) de 1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle en solution dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute goutte à goutte à une
5 température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon, 12,23 cm³ (12,23 mmol) de bis(triméthylsilyl) amidure de lithium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 0,25 heure d'agitation à une température voisine de -78°C, on
ajoute 1,486 cm³ (16,68 mmol) de bromure d'allyle puis on
10 laisse évoluer la température de -78°C à une température voisine de 20°C en 1,5 heures. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis concentré aux trois quarts sous pression réduite (2,7 kPa). Le concentré est repris avec 50
15 cm³ de d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée successivement par 15 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 20 cm³ d'eau et 2 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous
20 pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,5 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient
2,23 g de (+-)-3-(2-propènyle)-1,3-pyrrolidinedicarboxylate
25 de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle,, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse IC : m/z 287 (MNH₄⁺), 270 (MH⁺), 231 (MNH₄⁺-C₄H₈).

30 Le 1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 2,5 g (19,36 mmol) de 3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute
35 successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 3 cm³ de triéthylamine puis 4,649 g de di-tert-butyl dicarbonate en solution dans 30 cm³ de

dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement par 3 fois 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase
5 organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,08 g d'une huile incolore qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (6 / 4 en volumes)]. Après concentration des
10 fractions sous pression réduite, on obtient 2,55 g de 1.3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'une huile incolore.

15 Spectre de masse IC : m/z 247 (MNH₄⁺), 230 (MH⁺), 191 (MNH₄⁺-C₄H₈), 174 (MH⁺-C₄H₈)

Le (.-.-)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

20

A 5 g (22,8 mmol) de ((.-.-)-1-(phénylméthyl)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,704 g de palladium sur
25 charbon 10% (Pd/C) puis 11,5 g de formate d'ammonium. Après 3 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est filtré sur Célite[®]. La Célite[®] est rincée par 3 fois 20 cm³ de méthanol. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,5 g de
30 (.-.-)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse IC : m/z 130 (MH⁺).

Le (.-.-)-1-(phénylméthyl)-3-pyrrolidinecarboxylate de
35 méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 9,496 g (110,3 mmol) d'acrylate de méthyle et 32,37 g

(115,8 mmol) de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine (dipôle d'Ashiwa) en solution dans 350 cm³ de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,213 cm³ (2,758 mmol) d'acide trifluoroacétique. La réaction est très exothermique, après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 15 g de carbonate de potassium. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement par 3 fois 150 cm³ d'eau et 150 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 26 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (gradient de 7 / 3 à 6 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 24,5 g de (.+-.)-1-(phénylméthyl)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

20

Spectre de masse IE : m/z 219 (M⁺), 188 (M-CH₃O⁺), 142 (M-C₆H₅⁺), 128 (M-C₇H₇⁺)

Le N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine (dipôle d'Ashiwa) peut être préparé selon la méthode décrite par Terao, Y., Kotaki, H., Imai, N., Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 896.

Exemple 3 :

30

Enantiomère A de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

35 A 0,0693 g (0,139 mmol) de l'énantiomère A (lévogyre) du 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 3 cm³ de dioxane, on ajoute à une

température voisine de 20°C, 1,17 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 48 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 5 cm³ d'eau et 5 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 5N puis 1N à une valeur de pH voisine de 7. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,067 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (60 / 20 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,059 g d'un solide beige qui est repris dans 5 cm³ d'eau et 5 cm³ de dichlorométhane. Le pH de la phase aqueuse est ajustée à 7 avec une solution aqueuse de soude 0,01N. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 5 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,04 g de l'énantiomère A de acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide beige fondant à 76-80°C,

[α]_D²⁰ +7,3 +/- 0,4 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,66 (mt : 4H) ; 1,79 (mt : 2H) ; 2,24 (mt : 1H) ; 2,35 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 3,06 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,19 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,48 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,51 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s : 1H) ;

Spectre de masse IE : m/z 484 (M⁺) ; 439 (M-CO₂H⁺) ; 153 (C₉H₇F₂⁺).

L'énantiomère A (lévogyre) du 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme
5 décrit plus loin dans les exemples 5 et 6.

Exemple 4

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non
10 déterminée)

A 0,0675 g (0,135 mmol) de l'énantiomère B (dextrogyre) 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de
15 méthyle en solution dans 3 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,137 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 48 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous
20 pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 2 cm³ d'eau et 5 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N puis 0,1N à une valeur de pH de 7. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques
25 sont réunies, lavées avec 5 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,035 g de l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-
30 pyrrolidinecarboxylique, (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide beige fondant à 80-84°C,

$[\alpha]_D^{20} -7,7 \pm 0,4$ [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

35 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,58 (mt : 4H) ; 1,80 (mt : 2H) ; 2,25 (mt : 1H) ; 2,36 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,93 (d large, J

34

= 9 Hz : 1H) ; 3,07 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,18 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 6,47 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,35 (mt : 1H) ; 7,38 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H) ;

Spectre de masse IE : m/z 484 (M^+), 439 ($M-CO_2H^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

10

L'énantiomère B (dextrogyre) du 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit ci-après.

15

Exemples 5 et 6 :

Enantiomères A (lévogyre) et B (dextrogyre) du 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle

Le (.-.-)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (0,155 g) est injecté sur une colonne de 80 cm de diamètre et de 35 cm de longueur contenant 1200 g de phase stationnaire chirale : Chiralpak AD TM d'une granulométrie de 20 μ m. L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / 2-propanol / méthanol (92 / 5 / 3 en volumes)] à un débit de 120 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm. L'énantiomère A (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,069 g d'une huile incolore.

Spectre de masse IE : m/z 498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

$[\alpha]_D^{20}$ -11,6 +/- 0,4 [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

L'énantiomère B (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,067g d'une huile incolore.

5

IE m/z 498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

$[\alpha]_D^{20} +11,5 \pm 0,4$ [méthanol ($c = 0,5$), 589 nm]

- 10 Le (.-.-)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2.

15 Exemple 7

Enantiomère A de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

20

- Une solution de 0,21 g de l'énantiomère A du 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 25 1,18 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 30 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par 35 chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les

fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,18 g de l'énantiomère A de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d_4 , δ en ppm) : de 1,45 à 1,90 (mt : 4H) ; 2,04 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,63 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,05 (mt : 2H) ; 3,04 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 3,12 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,52 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,77 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,85 (s : 3H) ; 7,20 (mt : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,08 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,73 (s large : 1H). $\alpha_D^{20} = -12,7^\circ \pm 0,6$ dans le méthanol à 0,5%

Exemple 8 :

Enantiomère B de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,22 g de l'énantiomère B du 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm^3 de 1,4-dioxane, 10 cm^3 de méthanol et de 1,23 cm^3 de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm^3 de dichlorométhane et 10 cm^3 d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5 N. et extrait avec 25 cm^3 de diéther diéthylique. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine

de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28%) (12/3/0,5 en volumes) et en
5 recueillant des fractions de 10 cm^3 . Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,2 g de l'énantiomère B de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-
10 morpholinecarboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : de 1,50 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,96 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,08 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 2H) ; 2,60 (d
15 large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; de 3,10 à 3,20 (mt : 2H) ; 3,54 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,91 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,98 (s : 3H) ; 7,07 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

20

$\alpha_D^{20} = +16,0^\circ \pm 0,5$ dans le méthanol à 0,5%

Enantiomères A et B du 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle:

25

Un mélange de 0,7 g de (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle (mélange racémique des énantiomères A et B), 0,59 g de 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluorobenzène, 0,32 g d'iodure de
30 potassium et 1,33 g de carbonate de potassium dans 45 cm^3 d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2
35 fois 10 cm^3 d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm^3 d'eau distillée

et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'eau distillée et 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions 5 décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les 10 fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.52 g de (.-.-)-4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, sous 15 forme d'une huile épaisse incolore (mélange racémique des énantiomères A et B).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 20 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, J = 7 Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,65 25 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

Le 1-[(2-bromoéthyl)thio]-2,5-difluoro-benzène est préparé 30 selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

A partir du mélange racémique d'énantiomères A et B obtenus précédemment, la séparation de chaque énantiomère s'effectue par HPLC.

35 La séparation des 2 énantiomères A et B, est réalisée sur une phase stationnaire Chiracel OD TM C18 à partir de 0,52 g du mélange A, B décrit précédemment, granulométrie 20 µm; diamètre 80 mm et de longueur de 350 mm; masse de la phase

stationnaire 1200 g), la phase mobile est composée d'un mélange de heptane/éthanol/triéthylamine (95/05/0,05 en volumes) ayant un débit de 110 cm³ par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 265 nm.

- 5 Les fractions contenant le premier énantiomère (énantiomère A) élué en première position, le lévogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0.224 g d'une huile incolore. Les fractions contenant le deuxième énantiomère (énantiomère
- 10 B) élué en deuxième position, le dextrogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0.236 g d'une huile incolore.

Enantiomère A

15

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 20 2H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 25 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

$\alpha_D^{20} = -17,5^\circ \pm$ dans le DMSO à 0,6%

Enantiomère B

30

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,06 (mt : 35 2H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz :

40

1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

$\alpha_D^{20} = +24,1^\circ \pm 0,9\%$ dans le DMSO à 0,5%

5

(.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle

A une solution de 3,2 g (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle dans 70 cm³ de dioxane, on ajoute 17,3 cm³ de dioxane chlorhydrique 4N, puis on laisse agiter à 20 °C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris avec 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 1,8 g de (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse brune.

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,35 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,69 (mt : 3H) ; de 2,55 à 2,70 (mt : 1H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,19 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,35 (mt : 1H) ; 3,55 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,70 (mt : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

(.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2,4-

morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle

A une solution de 3,9 g de (.+-.)-2-(2-propènyle)-2,4-
5 morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle dans 40 cm³ de tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère inerte et après avoir refroidi à -10 °C, on ajoute, goutte à goutte 32 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofurane. Le
10 mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 4 heures. 4,35 g de 4-iodo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 30 cm³ de tétrahydrofurane sont ajoutés en 45 minutes, puis 260 mg de chlorure de palladium
15 diphénylphosphinoferrocène et enfin 7,54 g de phosphate de potassium tribasique. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 15 heures au reflux puis filtré à chaud sur verre fritté. Le filtrat est repris dans 4 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle et concentré à sec sous pression réduite (40 °C ; 5
20 kPa). Le résidu est repris par 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression
25 réduite (45 C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200µ ; diamètre 2.8 cm), en éluant par le dichlorométhane puis par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des
30 fractions de 200 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (40 °C ; 5 kPa). On obtient 3,22 g de (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle sous forme d'une huile
35 visqueuse jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,35 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,38 (s : 9H) ; de 2,85 à 3,05 (mt :

1H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (mt : 4H) ; 3,97 (s : 3H) ; 4,17 (d, J = 13,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H).

5 (.-.-)-2-(2-propèn-1-yl)-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle

A une solution de 3,7 cm³ de diisopropylamine dans 50 cm³ de tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère inerte et
10 après avoir refroidi à -70 °C, on ajoute, goutte à goutte 15 cm³ d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane. Le mélange est agité à cette même température pendant 70 minutes. 5 g de 2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle en solution dans 40 cm³ de
15 tétrahydrofurane sont ajoutés, goutte à goutte, en 40 minutes. Le mélange est agité à cette même température pendant 40 minutes. 3,2 g de bromure d'allyle en solution dans 10 cm³ de THF sont ajoutés goutte à goutte pendant 25 minutes. Le mélange est agité à cette même température
20 pendant 70 minutes. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 2 heures. 15 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés goutte à goutte. La température monte à 25 °C. La phase organique est
25 décantée, lavée avec une fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de
30 silice (granulométrie 70-200µ ; diamètre 2.8 cm), en éluant par le dichlorométhane et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). On obtient 3,5 g de (.-.-)-2-(2-propèn-1-yl)-2,4-
35 morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,40

43

(s : 9H) ; 2,38 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,80 à 3,05 (mt : 2H) ; de 3,55 à 3,80 (mt : 3H) ; 3,66 (s : 3H) ; 4,20 (d, J = 13 Hz : 1H) ; de 5,00 à 5,20 (mt : 2H) ; 5,70 (mt : 1H).

5 **(.+-.)-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2- méthyle**

A une solution de 10 g 2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) dans 200 cm³ d'acétonitrile sous agitation et
10 sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20 °C, on ajoute, 13,5 cm³ d'iodométhane puis 7 g de carbonate de césium. Le mélange est agité à cette même température pendant 24 heures. Le mélange est ensuite filtré sur célite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (45 °C ;
15 5kPa). Le résidu est repris par 250 cm³ de dichlorométhane et 200 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression
20 réduite (35 C ; 5 kPa). On obtient 5 g de (2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle sous forme d'une huile visqueuse jaune qui cristallise lentement. Point de fusion est de 68 °C.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 373K, δ en ppm) : 1,45 (s : 9H) ; 3,18 (dd dédoublé, J = 13,5 - 9 et 3 Hz : 1H) ; 3,28 (dd, J = 13,5 et 8 Hz : 1H) ; 3,53 (mt : 2H) ; 3,71 (s : 3H) ; 3,80 (dd, J = 13,5 et 3 Hz : 1H) ; 3,89 (dt, J = 11 et 4 Hz : 1H) ; 4,17 (dd, J = 8 et 3
30 Hz : 1H).

Exemple 9 :

Enantiomère A de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique
35

(configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère A du 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un
5 mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 1,22 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C)
10 pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,23 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
15 température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les
20 fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,13 g de l'énantiomère A de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique, sous forme d'un
25 vernis jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,45 à 1,60 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,90 (mt : 3H) ; 1,95 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,09 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ;
30 2,63 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mt : 4H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,63 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,90 (t très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,41 (dt, J = 7 et 16,5 Hz : 1H) ; 6,62 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et
35 4,5 Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 2H) ; 7,48 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = -12,6^\circ \pm 0,7$ dans le méthanol à 0,5%

Exemple 10 :

Enantiomère B de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère B du 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 1,22 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,14 g de l'énantiomère B de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique, sous forme d'une huile épaisse orange.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,45 à 1,60 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,85 (mt : 3H) ; 1,95 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,09 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 2,62 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mt : 4H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,62 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,91 (t très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ;

46

6,40 (dt, $J = 16$ et 7 Hz : 1H) ; 6,62 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 10$ et 5 Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 2H) ; 7,48 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 10$ Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

5

$\alpha_D^{20} = +12,4^\circ \pm 0,6$ dans le méthanol à 0,5%

Préparation des énantiomères A et B 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle:

10 A 0,7 g de l'alcool 2,5-difluorocinnamique solubilisé dans 90 cm³ de chloroforme, sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 23 °C, on ajoute, goutte à goutte une solution 0,62 g de benzotriazole et 0,62 g de chlorure de thionyle en solution dans 30 cm³ de chloroforme. Le mélange est ensuite agité à cette même température pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est repris avec 75 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 75 cm³ d'eau distillée et enfin séchée sur sulfate de magnésium pour donner une solution jaune S. Cette solution S est ajoutée sur un mélange de 1,1 g de 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, 0,5 g d'iodure de potassium et 2,1 g de carbonate de potassium dans 25 150 cm³ d'acétonitrile puis l'ensemble est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Le 30 filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'eau distillée et 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en 35 chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2.5 cm), en

éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.48 g de 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une gomme brune (mélange racémique des énantiomères A et B).

10

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, J = 16,5 et 7 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

25 A partir du mélange racémique d'énantiomères A et B obtenus précédemment, la séparation de chaque énantiomère s'effectue par HPLC.

La séparation des 2 énantiomères A et B, est réalisée sur une phase stationnaire Chiracel OD TM C18 à partir de 0,52 g du mélange A, B décrit précédemment, granulométrie 20 µm ; diamètre 80 mm et de longueur de 350 mm; masse de la phase stationnaire 1200 g, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane/méthanol/propanol (95/01/04 en volumes) ayant un débit de 100 cm³ par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 254 nm.

35 Les fractions contenant le premier énantiomère élué en première position (appelé énantiomère A), le lévogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une

température voisine de 40°C pour donner 0,217 g d'une huile incolore.

Les fractions contenant le deuxième énantiomère élué en deuxième position (appelé énantiomère B), le dextrogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0,212 g d'une huile incolore.

Enantiomère A

10

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, $J = 11$ et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, $J = 16$ et 6,5 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 10$ et 4,5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 20 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

Enantiomère B

25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, $J = 11$ et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, $J = 16$ et 7 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 10$ et 5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H) ; 35

Exemple 11 :

Acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylique

- 5 A 614 mg (1.267 mmol) de 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle en solution dans 20 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 5 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 1,5
- 10 heures d'agitation au reflux, on additionne encore 6 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N, et garde au reflux encore 3 heures ;
- le milieu réactionnel est refroidi et additionné de 4,5 cm³ d'acide chlorhydrique à 37 % , puis concentré à sec sous
- 15 pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est flash-chromatographié sur une colonne de 200 cm³ de silice fine [éluant : gradient de solvants (dichlorométhane - méthanol - ammoniacale aqueuse à 28 % (de 100-0-0 à 72-24-4 en volumes)]. Les fractions contenant le produit sont jointes et
- 20 évaporées à sec (2,7 kPa). Le résidu (530 mg) est repris dans 10 cm³ de dichlorométhane, dilué avec 25 cm³ d'éther diéthylique pour donner 445 mg d'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylique, sous forme d'un
- 25 solide légèrement rose fondant à 211°C.

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,60 (mt : 2H) ; 1,99 (mt : 2H) ; de 2,95 à 3,55 (mt : 2H) ; 3,09 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,19 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 3,37

30 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,35 (dt, J = 16,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 6,57 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,49 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

35

Spectre de masse IC : m/z 471 (M+H)⁺ (pic de base).

Le 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-

6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 12.

Exemple 12 :

- 5 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle

A 1,18 g (2.91 mmol) de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 2 g de carbonate de potassium, 0,531 g d'iodure de potassium puis une solution fraîchement préparée de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) en solution dans 70 cm³ d'acétonitrile. Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris par 100 cm³ d'eau, extrait par six fois 100 cm³ de dichlorométhane que l'on concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,546 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie-flash sur 240 ml de silice fine [éluant : gradient de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 50-50 à 40-60 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,799 g de 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,57 (mt : 2H) ; 2,00 (mt : 2H) ; de 3,00 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,10 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 3,38 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,35 (dt, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 6,55 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,48 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 1 Hz : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 484 (M^+), m/z 191 (pic de base).

La solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyle]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) dans l'acétonitrile peut être
5 préparée de la manière suivante :

A 0,646 g (3,8 mmol) d'alcool 2,5-difluorocinnamique en solution dans 40 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, une
10 solution de 0,34 cm³ (4,66 mmol) de chlorure de thionyle et 0,555 g (4,66 mmol) de benzotriazole dans 40 cm³ de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3 et le résidu solide rincé par 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat
15 est lavé 3 fois par 30 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et filtrée pour donner une solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyle]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) qui est alors concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20 °C, avant
20 dissolution dans l'acétonitrile.

Le dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-3-azétidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 1,325 g (3,06 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-1,3-azétidinecarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle e en solution dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C,
30 le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,19 g de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue jaune pâle ;

35

Spectre de masse IE : m/z 332 (M^+), m/z 304, 204 (pic de base), et 191.

Le 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

- 5 A 12 cm³ (6 mmol) d'une solution de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane) 0,5M/THF, on ajoute à une température voisine de 3°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 1,021 g (4 mmol) 3-(2-propènyl)-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle dans 15 cm³ de tétrahydrofuranne. Après réchauffement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C puis 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 2,34 g (4,4 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine en suspension dans 35 cm³ de
- 10 tétrahydrofuranne puis 2,55 g (12 mmol) de phosphate de potassium et 0,09 g (0,123 mmol) de PdCl₂dppf (dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl palladium). Après 19 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur un verre fritté qui
- 20 est abondamment rincé par du tétrahydrofuranne et de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,09 g d'une huile noire qui est purifiée par chromatographie-flash sur 300 cm³ de silice fine [éluant : gradient de cyclohexane /
- 25 acétate d'éthyle (de 75-25 à 60-40 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,334 g de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'une huile jaune ;

30

Spectre de masse IC : m/z 433 (M+H)⁺ (pic de base).

Le 3-(2-propènyl)-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

35

A 3,601 g (16,73 mmol) de 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle en solution dans 40 cm³

de tétrahydrofuranne, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de -78°C , sous atmosphère d'argon, 20 cm^3 (20 mmol) de bis(triméthylsilyl) amidure de lithium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 10 minutes
5 d'agitation à une température voisine de -78°C , on ajoute $2,2\text{ cm}^3$ (25,4 mmol) de bromure d'allyle puis on laisse remonter la température de -78°C à une température voisine de 20°C , température à laquelle on agite encore 17 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite
10 ($2,7\text{ kPa}$). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau que l'on extrait par trois fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium anhydre, filtre puis concentre à sec sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$) pour donner 3,525 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant :
15 gradient de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 90-10 à 80-20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,75 g de 3-(2-propènyl)-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'une huile incolore ;

20

Spectre de masse IC : m/z 256 $(\text{M}+\text{H})^+$, m/z 273 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ (pic de base).

Le 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de
25 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3,513 g (17,46 mmol) d'acide 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) en solution dans 30 cm^3 de méthanol, on ajoute $0,9\text{ cm}^3$ (0,9 mmol) d'une
30 solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium ; on refroidit à une température voisine de 5°C , et coule alors en cinq minutes 10 cm^3 (20 mmol) d'une solution 2M de triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane puis après trente minutes, encore 15 cm^3 (30 mmol) d'une solution 2M de
35 triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane. Après décoloration, les solvants sont évaporés sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$) pour donner 4,205 g d'un liquide brun qui est purifié par chromatographie-flash sur 320 ml de silice fine [éluant :

cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 3,456 g de 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'un liquide incolore.

Spectre de masse IC : m/z 216 (M+H)⁺, m/z 233 (M+NH₄)⁺ (pic de base)

10 Exemple 13 :

Sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylique

15

On opère comme à l'exemple 11, mais à partir de 512,4 mg (1,08 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, de 20 cm³ de dioxane, et de 20 10 cm³ de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N, 1,5 heures à reflux. On refroidit puis additionne 5 cm³ d'acide chlorhydrique, puis une solution aqueuse d'ammoniaque de façon à atteindre un pH > 8. On évapore alors les solvants sous pression réduite (2,7 kPa), sans aller à sec. On reprend 25 dans 20 cm³ d'eau et laisse reposer, avant de filtrer, laver à l'eau et à l'éther diéthylique. On obtient ainsi 473 mg de sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylique, sous la forme d'une poudre blanche 30 fondant vers 67 °C.

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,57 (mt : 2H) ; 1,96 (mt : 2H) ; 2,57 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 2,74 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; de 2,95 à 3,10 (mt : 2H) ; 35 3,05 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,32 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,38 (mt : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,97

55

(d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 460 (M⁺), m/z 331 (pic de base).

5 Exemple 14 :

Le 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, peut être obtenu de la manière suivante :

- 10 A une solution de 508 mg (1,35 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-3-azétidinecarboxylate de méthyle, 314 mg (2,7 mmol) de 2-thiophene thiol, et de 708 mg (2,7 mmol) de triphénylphosphine dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne, on additionne à une
- 15 température voisine de 20°C une solution de 0,53 cm³ (2,7 mmol) de diisopropyl carbodiimide dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne et laisse agiter 22 heures à une température voisine de 20°C.
- On additionne alors au milieu réactionnel 30 cm³ d'éther
- 20 diéthylique, et extrait deux fois par 30 cm³ d'eau additionnée de 0,5 cm³ d'acide méthanesulfonique concentré, puis par deux fois 30 cm³ d'eau. Ces phases aqueuses acides, jointes sont lavées par 30 cm³ d'éther diéthylique, puis alcalinisées à pH>11 ; on extrait 5 fois par 50 cm³ de dichlorométhane, avant
- 25 d'évaporer à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (693 mg) est purifié par chromatographie-flash sur 150 cm³ de silice fine [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1/1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 340 mg de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-
- 30 quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous la forme d'une huile presque incolore.

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,53

- 35 (mt : 2H) ; 1,97 (mt : 2H) ; 2,56 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,74 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 3,00 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,06 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,33 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,97

56

(s : 3H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,37 (d large, J = 3 Hz : 1H) ; 7,41 (dd large, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 1 Hz : 1H).

5

Spectre de masse IE : m/z 474 (M^+), m/z 345 (pic de base).

Le 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-3-azétidinecarboxylate de méthyle peut être

10 préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,57 g (6,347 mmol) de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidine
 15 carboxylate de méthyle et de 0,75 cm³ (9,6 mmol) de 2-iodo-éthanol dans 100 cm³ d'acétonitrile, on additionne 3,51 g de carbonate de potassium (24,4 mmol), et agite 20 heures à une température voisine de 20°C, avant de porter 1,25 heures à reflux et d'évaporer les solvants sous pression réduite. Le
 20 résidu est repris dans 100 cm³ d'eau et extrait par trois fois 100 cm³ de dichlorométhane que l'on évapore sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,88 g d'une huile rose qui est purifiée par chromatographie-flash sur 300 ml de silice fine [éluant : gradient de dichlorométhane/méthanol/ solution
 25 aqueuse d'ammoniaque à 28 % (de 100-0-0 à 86-12-2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,748 g de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous la forme d'une huile rose.

30

Spectre de masse IE : m/z 376 (M^+), m/z 345 (pic de base).

Exemple 15

35 Sel de sodium de l'acide (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

57

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 1 mais à partir de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxyquinoléine (qui peut être préparée selon la méthode décrite dans le brevet WO200240474-A2) on obtient le sel de sodium de l'acide (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide fondant à 77°C.

Spectre de masse IE : $m/z=500 M^+$; $m/z=153$ $C_9H_7F_2^+$ pic de base.

Spectre Infra-rouge KBr: 2936; 1621; 1504; 1491; 1230; 1117; 831; 743 et 728 cm^{-1}

Exemple 16

15 Sel de sodium de l'acide (.+-.)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 1 mais à partir de 4-bromo-6-méthoxyquinoléine on obtient le sel de sodium de l'acide (.+-.)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide fondant vers 109-112°C.

25 Spectre de masse IC : $m/z=467 MH^+$ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1621; 1591; 1509; 1490; 1242; 1228; 1031; 845 et 728 cm^{-1}

Exemple 17

30

Enantiomère A (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 160°C ;

$[\alpha]_D^{20} = -36,3 \pm 0,8$ [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

10 Spectre IR (KBr) 2937; 1620; 1508; 1228; 1031; 847; 832; 809; 785; 708 et 452 cm⁻¹.

Spectre de masse IE m/z = 474 (M⁺) ; 345 (M - C₅H₅S₂)⁺ pic de base.

Le (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-thiophène. On obtient une huile jaune ;

Spectre de masse IE m/z 488 (M⁺).

20 Le 2-[(2-bromoéthyl)thio]-thiophène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 18

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-

30 pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-

quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 172°C ;

$[\alpha]_D^{20} = + 36,3 \pm 0,8$ [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

5 Spectre IR (KBr) 2937; 1620; 1508; 1228; 1031; 847; 832; 809; 785; 708 et 452 cm⁻¹.

Spectre de masse IE : m/z = 474 (M⁺) ; 345 (M - C₅H₅S₂) + pic de base.

Exemple 19

10 Enantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à
15 partir du (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
20 absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20} = + 15,3 \pm 0,8$ [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 2934; 1620; 1509; 1483; 1361; 1230; 1187; 1030; 909; 831 et 757 cm⁻¹.

25 Spectre de masse IC : m/z = 505 (MH) + pic de base.

Le (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluorobenzène. On obtient une huile jaune pâle ;
30

Spectre de masse IE : m/z 518 (M⁺).

Le 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluorobenzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

5 Exemple 20

Enantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 10 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B
- 15 difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20} = -17,5 \pm 0,7$ [dichlorométhane ($c = 0,5$), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 2934; 1620; 1509; 1483; 1361; 1230; 1187;
20 1030; 909; 831 et 757 cm^{-1} .

Spectre de masse IC : $m/z = 505$ (MH)⁺ pic de base.

Exemple 21

- Enantiomère A (lévogyre) de l'acide 1-[2-(2,6-
- 25 difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-
- 30 fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre)

de l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'une laque blanche;

5 $[\alpha]_D^{20} = -18,9 \pm 0,7$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (CCl₄) cm⁻¹ 2929; 1621; 1507;1499; 1477; 1292; 1231; 1031; 1008; 908 et 832 cm⁻¹.

Spectre de masse IC : m/z = 489 (MH)⁺ pic de base .

Le (.-.-)-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de
10 méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-(2-bromo-éthoxy)-1,3-difluoro-benzène. On obtient une huile jaune ;

Spectre de masse IE m/z 502 (M⁺) .

15 Le 2-(2-bromoéthoxy)-1,3-difluorobenzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 22

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)
20

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
25 carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'une laque blanche;

30 $[\alpha]_D^{20} = +18,3 \pm 0,7$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (CCl₄) cm⁻¹ 2929; 1621; 1507; 1499; 1477; 1292; 1231; 1031; 1008; 908 et 832 cm⁻¹.

Spectre de masse IC m/z = 489 (MH)⁺ pic de base .

Exemple 23

5

Enantiomère A l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 10 A 0,49 g (0,987 mmol) de l'énantiomère A du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 30 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 8,3 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde
- 15 de sodium 5N. Après 16 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) , puis repris par 75 cm³ d'eau distillée. La solution limpide jaune est alors acidifiée jusqu'à pH 5 par 20 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite par
- 20 75 cm³ de dichlorométhane, puis deux fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont décantées, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,29 g d'un résidu qui est trituré dans 5 cm³ d'éther diisopropylique , puis séché.
- 25 Cette opération est reprise deux fois. On obtient 0.28g d'énantiomère A de 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide crème .

30

Spectre de masse IE : m/z=482 M⁺. ; m/z=151 C₉H₅F₂⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2943; 1621; 1509; 1496; 1231; 1170; 35 1031; 830; 767 et 595 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -37,5 \pm 1$ [dichlorométhane, ($c = 0,3$), 589 nm] ;

L'énantiomère A du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la
5 façon suivante :

Une solution de 1,68g de (.-.-)-1-(2-propynyl)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (racémique), 75 mg diiodure cuivreux, 0,67g de 2,5-difluorobromobenzène et 0.24g de
10 tétrakis triphénylphosphine dans 17 cm³ de triéthylamine est chauffée à 80°C pendant une heure, puis agitée à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 100 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtré, la phase organique est lavée trois fois par 50 cm³ d'eau distillée,
15 puis extraite par 100 cm³ de solution d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est amenée à pH 8-9 par addition de carbonate de potassium, puis extraite trois fois par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de
20 magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,83 g d'une huile épaisse brune, qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,46g d'une huile
25 épaisse jaune pâle.

La séparation par clhp chirale des deux énantiomères A et B du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle est effectuée selon le procédé décrit à l'exemple 5
30 et 6.

Pour l'énantiomère A $[\alpha]_D^{20} = -21,4 \pm 0,5$ [méthanol ($c = 0,5$), 589 nm] ; Spectre de masse IE $m/z = 496$ (M+)

Pour l'énantiomère B $[\alpha]_D^{20} = +19,2 \pm 0,7$ [méthanol ($c = 0,5$), 589 nm] ; Spectre de masse IE $m/z = 496$ (M+)

Le (.-.-)-1-(2-propynyl)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (racémique) peut être préparé de la façon suivante :

- 5 A une solution de 6,23 g de dichlorhydrate de (.-.-)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle dans 62 cm³ de diméthylformamide on ajoute goutte à goutte à température ambiante 6,7 cm³ de triéthylamine , puis goutte à goutte 2,4 cm³ de bromure de propargyle La solution est agitée à température
10 ambiante 1 h, puis le mélange réactionnel est coulé sur 180g de glace pilée et 350 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite trois fois par 350 cm³ d'éther éthylique, les phases organiques sont réunies, lavées par 350 cm³ d'eau
15 distillées, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,2g d'une huile orangée.

Spectre de masse IE m/z= 384 (M⁺)

Exemple 24

20

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 25 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de l'énantiomère B du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère B de l'acide l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-
30 [3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

65

Spectre de masse IE : $m/z=482$ M+. ; $m/z=151$ C₉H₅F₂+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2943; 1621; 1509; 1496; 1231; 1170;
5 1031; 830; 767 et 595 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +24.7 \pm 0.7$ [méthanol, (c = 0,3), 589 nm]

Exemple 25

Enantiomère A de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-
10 quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-
propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue
non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à
15 partir de (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-
quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-
propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle on obtient
l'énantiomère A de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-
quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-
20 propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un
solide.

Spectre de masse IE : $m/z=500$ M+. ; $m/z=153$ C₉H₇F₂+ pic de base

25

Spectre Infra-rouge KBr: 2965; 2936; 1621; 1591; 1504; 1491;
1423; 1230; 1117; 831; 743 et 728 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -7.4 \pm 0.6$ [dichlorométhane, (c = 0,5), 589 nm]

30

Le (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-
[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine
carboxylate de méthyle est préparé selon le procédé décrit à
l'exemple 1 mais à partir de 4-bromo-3-chloro-6-
35 méthoxyquinoléine .

Spectre de masse : IE $m/z=515$ (M^+)

Exemple 26

- 5 Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)
- 10 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : $m/z=500$ M^+ . ; $m/z=153$ $C_9H_7F_2^+$ pic de base

20

Spectre Infra-rouge KBr: 2965; 2936; 1621; 1591; 1504; 1491; 1423; 1230; 1117; 831; 743 et 728 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = +5.5 \pm 0.5$ [dichlorométhane, ($c = 0,5$), 589 nm]

25 Exemple 27

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

30

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,6-difluorobromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine

67

carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE $m/z=482$ M+. ; $m/z=151$ C₉H₅F₂+ pic de
5 base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1707; 1622; 1509; 1469; 1231;
1145; 1030; 1004; 830; 785 et 719 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -31 \pm 0.7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]
10

Exemple 28

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non
15 déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,6-difluorobromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
20 carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : $m/z=482$ M+. ; $m/z=151$ C₉H₅F₂+ pic de
base
25

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1707; 1622; 1509; 1469; 1231;
1145; 1030; 1004; 830; 785 et 719 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +31.7 \pm 0.9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 29

30 Enantiomère A (lévogyre) de l'acide 1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du $(+-.)-1-[2-(2,5\text{-difluorophénoxy})\text{éthyl}]-3-[3-(3\text{-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl})\text{propyl}]-3\text{-pyrrolidinecarboxylate}$ de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre) de l'acide $1-[2-(2,5\text{-difluorophénoxy})\text{éthyl}]-3-[3-(3\text{-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl})\text{propyl}]-3\text{-pyrrolidinecarboxylique}$ (configuration absolue non déterminée) sous forme d'une meringue blanche;

$[\alpha]_D^{20} = -17,5 \pm 0,7$ [méthanol ($c = 0,5$), 589 nm] ;

10 Spectre IR (KBr) cm^{-1} 2930; 1709; 1622; 1514; 1231; 1205; 1159; 1029; 832 et 793 cm^{-1} .

Spectre de masse IC $m/z = 489$ (MH)⁺ pic de base.

Le $(+-.)-1-[2-(2,5\text{-difluorophénoxy})\text{éthyl}]-3-[3-(3\text{-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl})\text{propyl}]-3\text{-pyrrolidinecarboxylate}$ de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-(2-bromoéthoxy)-1,4-difluoro-benzène. On obtient une huile jaune ;

Spectre de masse IE : m/z 502 (M⁺).

Le 2-(2-bromoéthoxy)-1,4-difluoro-benzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 30

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide $1-[2-(2,5\text{-difluorophénoxy})\text{éthyl}]-3-[3-(3\text{-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl})\text{propyl}]-3\text{-pyrrolidinecarboxylique}$ (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du $(+-.)-1-[2-(2,5\text{-difluorophénoxy})\text{éthyl}]-3-[3-(3\text{-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl})\text{propyl}]-3\text{-pyrrolidinecarboxylate}$ de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) de l'acide $1-[2-(2,5\text{-difluorophénoxy})\text{éthyl}]-3-$

[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 157°C ;

$[\alpha]_D^{20} = + 22,6 \pm 0,7$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

- 5 Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2930; 1709; 1622; 1514; 1231; 1205; 1159; 1029; 832 et 793 cm⁻¹.

Spectre de masse IE : m/z = 488 (M⁺) ; 345 (M - C₇H₅OF₂) + pic de base.

10 Exemple 31

Enantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 15 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique
- 20 (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 265°C et 270°C ;

$[\alpha]_D^{20} = + 7,1 \pm 0,6$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

- Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2952; 2815; 1621; 1558; 1506; 1412;
- 25 1229; 1125; 1028; 828; 744 et 705 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 491 (MH)⁺ + pic de base.

- Le (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir
- 30 de la 3-chloro-4-bromo-6-méthoxyquinoléine et du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-thiophène. On obtient une huile incolore ;

Spectre de masse IE : m/z 504 (M+).

La 3-chloro-4-bromo-6-méthoxyquinoléine peut être préparée comme décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 32

- 5 Enantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à
10 partir du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'enantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique
15 (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 269°C et 271°C ;

$[\alpha]_D^{20} = -3,3 \pm 0,5$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2952; 2815; 1621; 1558; 1506; 1412; 1229; 1125; 1028; 828; 744 et 705 cm⁻¹.

- 20 Spectre de masse ES : m/z = 491 (MH)⁺ pic de base.

Exemple 33

- Enantiomère A (dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique
25

(configuration absolue non déterminée)

- En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidine
30 carboxylate de méthyle, on obtient l'enantiomère A

71

(dextrogyre) l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 146°C ;

5 $[\alpha]_D^{20} = + 25,8 \pm 0,8$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (CH₂Cl₂) cm⁻¹ 2940; 1732; 1622; 1504; 1484; 1230; 1188; 1119 et 834 cm⁻¹.

Spectre de masse IC : m/z = 521 (MH)⁺ pic de base.

Le (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-
10 [2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir de la 3-chloro-4-bromo-6-méthoxyquinoléine et du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluoro-benzène. On obtient une huile ocre ;

15 Spectre de masse IE : m/z 534 (M⁺)

Exemple 34

Enantiomère B (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-
20 3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidine
25 carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 146°C ;

30 $[\alpha]_D^{20} = - 20,4 \pm 0,8$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

72

Spectre IR (KBr) cm^{-1} 2953; 1707; 1620; 1504; 1483; 1231; 1188; 1118; 829 et 744 cm^{-1} .

Spectre de masse IC : m/z = 521 (MH)⁺ pic de base.

5 Exemple 35

Enantiomère A l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 10 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propényl)-1,4-dichlorobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .
- 15

Spectre de masse IE : $m/z=516$ M⁺. ; $m/z=481$ (M - Cl)⁺pic de base

- 20 Spectre Infra-rouge KBr: 2938; 1709; 1621; 1508; 1464; 1360; 1230; 1097; 1030; 969; 830; 811 et 785 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = -21.2 \pm 0.6$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 36

- 25 Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propényl)-1,4-dichlorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
- 30

73

absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 102°C.

Spectre de masse IE : m/z=516 M+. ; m/z=481 (M - Cl)+ pic de
5 base

Spectre Infra-rouge KBr: 2938; 1709; 1621; 1508; 1464; 1360;
1230; 1097; 1030; 969; 830; 811 et 785 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +22$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

10

Exemple 37

L'énantiomère A du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-
difluorophényle)-2-propényle]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-
quinoléinyle)propyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
15 absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à
partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propényle)-3,5-difluorobenzène on
obtient le sel de sodium de l'énantiomère A du sel de sodium
de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényle)-2-propényle]-3-[3-
20 (3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-3-pyrrolidine
carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la
forme d'un solide .

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. ; m/z=153 C₉H₇F₂ + pic
25 de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1706; 1621; 1591; 1509; 1469;
1322; 1231; 1119; 1030; 984 et 831 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -25.6 \pm 0.8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

30

Exemple 38

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propényl)-3,5-difluorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. ; m/z=153 C₉H₇F₂+pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1706; 1621; 1591; 1509; 1469; 1322; 1231; 1119; 1030; 984 et 831 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +28.2 \pm 0.8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 39

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2-fluoro-5-chloro-bromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=499 MH+ pic de base

75

Spectre Infra-rouge CCl₄ : 2936; 1704; 1622; 1508; 1487; 1469; 1259; 1232; 1218 et 832 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -27.3 \pm 0.9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

5 Exemple 40

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 10 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2-fluoro-5-chloro-bromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non
15 déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=499 MH⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2942; 1707; 1621; 1509; 1486; 1469;
20 1260; 1231; 1145; 1085; 1030 et 830 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +29.6 \pm 1$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 41

L'énantiomère A du chlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-
25 méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2,6-difluorobenzène on
30 l'énantiomère A du chlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényl)-

2-propènyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 96°C.

Spectre de masse IE : $m/z=484$ M⁺. ; $m/z=153$ C₉H₇F₂⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2942; 2459; 1715; 1621; 1509; 1468; 1361; 1266; 1232; 990; 830 et 782 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -22.3 \pm 0.8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

10 Exemple 42

Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényle)-2-propènyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

15 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyle)-2,6-difluorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényle)-2-propènyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 88°C.

Spectre de masse IC : $m/z=485$ MH⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1710; 1621; 1508; 1467; 1360; 1266; 1231; 1144; 989; 830 et 782 cm⁻¹

25 $[\alpha]_D^{20} = +23.7 \pm 0.7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 43

Enantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)propyle]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényle)-2-propynyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,4,5-trifluoro-bromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : $m/z=500$ M+. ; $m/z=169$ C₉H₄F₃+ pic de base

10 Spectre Infra-rouge KBr: 2944; 1709; 1621; 1612; 1528; 1429; 1232; 1048; 858 et 830 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -17.5 \pm 0.5$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 44

15 Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,4,5-trifluoro-bromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

25

Spectre de masse IE : $m/z=500$ M+. ; $m/z=169$ C₉H₄F₃+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2944; 1709; 1621; 1612; 1528; 1429; 1232; 1048; 858 et 830 cm⁻¹

30 $[\alpha]_D^{20} = +16.8 \pm 0.6$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 45

Enantiomère A de l'acide 1-[(2E)-3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2-fluoro-5-chloro-benzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[(2E)-3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IC : m/z=501 MH⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBrCCl₄ : 2936; 1707; 1621; 1508; 1482; 1231; 1033; 972; 832 et 649 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -17.4 \pm 0.6$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 46

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2-fluoro-5-chloro-benzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

79

Spectre de masse IE : $m/z=500$ M+. ; $m/z=169$ C₉H₇ClF+ pic de base

Spectre Infra-rouge CCl₄ : 2936; 1707; 1621; 1508; 1482; 1231; 1033; 972; 832 et 649 cm⁻¹

5 $[\alpha]_D^{20} = +18.3 \pm 0.6$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 47

Enantiomère A de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propényl)-2,3-difluoro-benzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : $m/z=485$ MH+ pic de base

20

Spectre Infra-rouge CCl₄ : 2936; 1706; 1622; 1508; 1484; 1264; 1231; 1032; 973; 832 et 713 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -21.1 \pm 0.6$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

25 Exemple 48

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

30 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propényl)-2,3-difluoro-benzène

on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluorophényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

5

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. pic de base ; m/z=153
C₉H₇F₂+

Spectre Infra-rouge CCl₄ : 2936; 1706; 1622; 1508; 1484;

10 1264; 1231; 1032; 973; 832 et 713 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +21.5 \pm 0.7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 49

Enantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-3,4,5-trifluorobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 110°C .

25

Spectre de masse IE : m/z=502 M+. ; m/z=171 C₉H₆F₃+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2940; 1620; 1529; 1509; 1442; 1359;

30 1232; 1042; 970; 831 et 790 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +28.1 \pm 0.8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 50

Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-3,4,5-trifluorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 148°C.

Spectre de masse IE : m/z=502 M+. ; m/z=171 C₉H₆F₃⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2940; 1620; 1529; 1509; 1442; 1359; 1232; 1042; 970; 831 et 790 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -19.4 \pm 0.6$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

20

Exemple 51

Enantiomère A l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,3-difluorobromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : $m/z=483$ MH⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1706; 1621; 1584; 1509; 1489;
1473; 1231; 1146; 1030; 831; 784 et 716 cm⁻¹

5 $[\alpha]_D^{20} = -25.1 \pm 0.8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 52

10 Enantiomère B de l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à
15 partir de 2,3-difluorobromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

20

Spectre de masse IE : $m/z=482$ M⁺. ; $m/z=151$ C₉H₅F₂⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1706; 1621; 1584; 1509; 1489;
25 1473; 1231; 1146; 1030; 831; 784 et 716 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +27.2 \pm 0.9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 53

30 Enantiomère A de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,5-difluorobromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-

- 5 pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : $m/z=482$ M^{+} . ; $m/z=151$ $C_9H_5F_2^{+}$ pic de base

10

Spectre Infra-rouge KBr: 2937; 1708; 1619; 1586; 1509; 1470; 1430; 1231; 1122; 1030; 990; 857; 831 et 672 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = -19.4 \pm 0.7$ [méthanol, ($c = 0,5$), 589 nm]

15 Exemple 54

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

- 20 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,5-difluorobromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la
25 forme d'un solide.

Spectre de masse IE : $m/z=482$ M^{+} . ; $m/z=151$ $C_9H_5F_2^{+}$ pic de base

- 30 Spectre Infra-rouge KBr: 2937; 1708; 1619; 1586; 1509; 1470; 1430; 1231; 1122; 1030; 990; 857; 831 et 672 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = +27.7 \pm 1$ [méthanol, ($c = 0,5$), 589 nm]

Exemple 55

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non
5 déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,5-dichlorobromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
10 carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=515 MH⁺ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1709; 1621; 1509; 1468; 1231;
15 1096; 1031; 830; 786 et 600 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -22.5 \pm 0.9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 56

Enantiomère B l'acide 1-[3-(2,5-dichlorophényl)-2-propynyl]-3-
20 [3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,5-dichlorobromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[3-(2,5-dichlorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-
25 fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=515 MH⁺ ; m/z=287 C₁₇H₂₀N₂O₂F⁺ pic de
30 base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1709; 1621; 1509; 1468; 1231;
1096; 1031; 830; 786 et 600 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = +27.5 \pm 0.9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 57

Enantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 106°C ;

$[\alpha]_D^{20} = + 29,1 \pm 0,7$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2940; 1704; 1621; 1606; 1509; 1463; 1233; 1144; 990; 830 et 785 cm⁻¹.

20 Spectre de masse IE : m/z = 504 (M⁺); 345 (M - C₇H₅F₂S)⁺ pic de base.

Le (.-.-)-1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,3-difluoro-benzène. On obtient une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE m/z 518 (M⁺).

Le 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,3-difluoro-benzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 58

Enantiomère B (lévogyre) de l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 86°C ;

$[\alpha]_D^{20} = -29,3 \pm 0,8$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) cm^{-1} 2940; 1704; 1621; 1606; 1509; 1463; 1233; 1144; 990; 830

et 785 cm^{-1} .

Spectre de masse IC : m/z = 505 (MH⁺) pic de base.

20 Exemple 59

Enantiomère A (dextrogyre) de) l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-

pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 79°C ;

$[\alpha]_D^{20} = + 22,3 \pm 0,7$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2939; 1706; 1621; 1569; 1509; 1450;
5 1362; 1230; 1141; 1095; 1034; 830; 806; et 575 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 537 (MH⁺) pic de base.

Le (.-.-)-1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à
10 l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,4-dichloro-benzène. On obtient une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE m/z 550 (M⁺)

Le 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,4-dichloro-benzène peut être
préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-
15 A2.

Exemple 60

Enantiomère B (lévogyre) l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
20 absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre)
25 l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 67°C ;

$[\alpha]_D^{20} = - 22,6 \pm 0,7$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

30 Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2939; 1706; 1621; 1569; 1509; 1450; 1362; 1230; 1141; 1095; 1034; 830; 806; et 575 cm⁻¹.

Spectre de masse IC : $m/z = 537$ (MH⁺) pic de base.

Exemples 61 et 62

- 5 Diastéréoisomères A (dextrogyre) et C (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)
- 10 L'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,370 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de
- 15 longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTICTM d'une granulométrie de 10 μ m. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H₂O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 15 / 0.15/ 0.05 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.
- 20 Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,150 g d'une poudre blanche. Cette poudre est ensuite purifiée sur la même colonne en éluant avec une phase mobile [méthanol/TEA/acide Acétique
- 25 (100/0.05/0.05 en volumes)] à un débit de 100 ml/min. Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,060 g d'une meringue blanche ;
- 30 $[\alpha]_D^{20} = +54,5 \pm 1,2$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 3428; 2959; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429; 1355; 1231; 1148; 1029; 975; 830 et 728 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : $m/z = 501$ (MH)⁺.

Le diastéréoisomère C (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,080 g d'une meringue blanche ;

5 $[\alpha]_D^{20} = -24,6 \pm 0,8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Spectre IR (KBr) 3415; 2955; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429; 1355; 1231; 1199; 1030; 975; 830 et 728 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)⁺.

L'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-
10 fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-
pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 64 et 65, mais à partir de l'énantiomère A du 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-
15 quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (de configuration absolue non déterminée), on obtient une huile jaune;

Spectre de masse IE : m/z = 500 (M)⁺,

Exemples 63 et 64

20 Diastéréoisomères B (Lévogyre) et D (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

25 En opérant selon le procédé décrit aux exemples 62 et 63, mais à partir du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration
30 absolue non déterminée), on obtient :

Le diastéréoisomère B (Lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis

90

concentré sous vide pour donner 0,130 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20} = -53.1 \pm 1.0$ [methanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 3414; 2938; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429;
5 1354; 1230; 1198; 1029; 974; 830 et 728 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)⁺.

Le diastéréoisomère D (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,100 g d'une meringue
10 blanche ;

$[\alpha]_D^{20} = + 24,8 \pm 0,7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 3397; 2958; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429;
1355; 1230; 1199; 1029; 975; 831 et 728 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)⁺.

15 Le sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

20 A 0,56 g (1,088 mmol) de 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) en solution dans 120 cm³ de dioxane, on ajoute à
25 une température voisine de 20°C, 9,14 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 N. Après 16 heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris avec 50 cm³ d'eau. On ajuste
30 le pH à une valeur voisine de 7 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner

7 g d'un résidu qui est repris avec 50 cm³ de méthanol. Le NaCl en suspension est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,2 g d'un solide jaune pâle qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes) + 0,5 % de NH₄OH]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,464 g de sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une meringue jaune pâle;

Spectre de masse IE : m/z = 522 (M⁺),

Le 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 71 et 72, mais à partir de l'énantiomère B du 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (de configuration absolue non déterminée), on obtient une huile jaune qui se solidifie;

Spectre de masse IE : m/z = 500 (M⁺),

Les énantiomères A et B du 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (de configuration absolue non déterminée) peuvent être préparés de la manière suivante :

Le (.-.-)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (2,55 g) est injecté sur une colonne de 8 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 1200 g de phase stationnaire chirale: WHELK OI,SS TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / Mtbe/méthanol / éthanol/ TEA (76 / 20 / 2 / 2 / 0.1 en

volumes)] à un débit de 140 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

L'énantiomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis
5 concentré sous vide pour donner 1,15 g d'une huile incolore ;

$$[\alpha]_D^{20} = + 23,6 \pm 0,9 \text{ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]} ;$$

Spectre de masse IE : m/z = 460 (M+), 359 (M - C₅H₉O₂)⁺, 57 (C₄H₉)⁺.

L'énantiomère B (lévogyre), de configuration absolue non
10 déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 1,25 g d'une huile incolore ;

$$[\alpha]_D^{20} = - 21,4 \pm 0,8 \text{ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]}$$

Spectre de masse IE : m/z = 460 (M+), 359 (M - C₅H₉O₂)⁺, 57 (C₄H₉)⁺.

15 Exemple 65

Enantiomère A (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

20 En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-
25 3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 110°C et 113°C ;

$$[\alpha]_D^{20} = - 17,8 \pm 0,6 \text{ [méthanol (c = 0,5), 589 nm]} ;$$

30 Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2955; 1620; 1509; 1483; 1230; 1188; 1032; 908; 825; 810; 785 et 757 cm⁻¹.

Spectre de masse IC : $m/z = 519$ (MH⁺) pic de base.

Le (.+-.)-1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à
5 l'exemple 2, mais à partir du 2-[(3-bromopropyl)thio]-1,4-
difluoro-benzène. On obtient une huile orange ;

Spectre de masse IE : m/z 532 (M⁺).

Le 2-[(3-bromopropyl)thio]-1,4-difluoro-benzène peut être
préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-
10 A2.

Exemple 66

Enantiomère B (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-
[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-
quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
15 absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à
partir du (.+-.)-1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-
(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B
20 (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-
difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-
quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant
entre 121°C et 123°C ;

25 $[\alpha]_D^{20} = + 18,8 \pm 0,8$ [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) cm^{-1} 2955; 1620; 1509; 1483; 1230; 1188;
1032; 908; 825; 810; 785 et 757 cm^{-1} .

Spectre de masse ES : $m/z = 519$ (MH⁺) pic de base.

Exemple 67

L'acide 1-[2-[(2-pyridinyl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique
(configuration absolue non déterminée)

- 5 En opérant selon les procédés décrits aux exemples 1 et 2, mais à partir du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-pyridine, on obtient une huile orange ;

Spectre de masse ES : $m/z = 470$ (MH⁺) pic de base.

- Le 2-[(2-bromoéthyl)thio]-pyridine peut être préparé selon le
10 procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 68

- Enantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration
15 absolue non déterminée)

- En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir de (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine
carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A
20 (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20} = + 28,5 \pm 0,7$ [dichlorométhane ($c = 0,5$), 589 nm] ;

- 25 Spectre IR (KBr) cm^{-1} 2929; 1635; 1621; 1531; 1510; 1231; 1187; 1030; 830 et 786 cm^{-1} .

Spectre de masse ES : $m/z = 488$ (MH⁺) pic de base.

- Le (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la
30 manière suivante :

A 1,9 g (2,77 mmol) 1-[2-[(2,5-difluorophényl)[(2-nitrophényl)sulfonyl]amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 60 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à une
5 température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,65 cm³ de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) et 1,16 cm³ de mercaptoéthanol. Après 5 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est coulé sur 600 cm³ d'eau puis extrait par 4 fois 200 cm³ de
10 dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 200 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,67 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol
15 (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,58 g d'une huile jaune qui est à nouveau purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle (9 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient
20 0,76 g de (+/-)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle sous forme d'une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE : m/z 501 (M+).

25 Le 1-[2-[(2,5-difluorophényl)[(2-nitrophényl)sulfonyl]amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du N-(2-bromo-éthyl)-N-(2,5-difluoro-phényl)-2-nitro-benzènesulfonamide. On obtient
30 une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IC : m/z 687 (MH+).

Le N-(2-bromoéthyl)-N-(2,5-difluorophényl)-2-nitro-benzènesulfonamide peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 69

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.-.-)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère B

10 (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20} = -40,5 \pm 0,9$ [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

15 Spectre IR (KBr) cm⁻¹ 2929; 1635; 1621; 1531; 1510; 1231; 1187; 1030; 830 et 786 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 488 (MH⁺) pic de base.

Exemples 70 et 71

Diastéréoisomères A (dextrogyre) et C (lévogyre) de l'acide

20 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et

25 C de configuration absolue non déterminée) (0,367 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est

30 effectuée avec une phase mobile [H₂O / THF / TEA/ acide Acétique (85 / 15 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 90 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

97

Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,161 g d'une huile incolore ;

5 $[\alpha]_D^{20} = + 63,7 \pm 1,7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (CH₂Cl₂) 3593; 1718; 1621; 1503; 1491; 1421; 1355; 1231; 1185; 1117; 1068; 1036; 975 et 835 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 517 (MH)⁺.

10 Le diastéréoisomère C (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,0137 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ de signe négatif dans le méthanol [méthanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

15 Spectre IR (CH₂Cl₂) 3587; 1723; 1621; 1503; 1491; 1421; 1355; 1231; 1117; 975; 897 et 836 cm⁻¹.

Spectre de masse ES m/z = 517 (MH)⁺.

L'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,51 g (1,165 mmol) de dichlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) en solution dans 25 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,354 g de triéthylamine, 0,74 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 25 une solution de 0,294 g de (E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-propénal. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec 30

sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,82 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : chloroforme / méthanol / NH₄OH aqueux 28% (12 / 2,25 / 0,38 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression
5 réduite, on obtient 0,42 g l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une huile jaune;

10 Spectre de masse IE : m/z 516 (M+).

Le dichlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière
15 suivante :

A 0,604 g (1,3 mmol) 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinedicarboxylate de 1,1-diméthyléthyle (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) en solution dans 20 cm³
20 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 16 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 48 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,64 g d'un solide
25 jaune qui est trituré avec 10 cm³ de diéthyle éther. Après filtration, le solide est lavé avec 10 cm³ de diéthyle éther puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,6 g de dichlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique
30 (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide jaune;

Spectre de masse IE m/z 437 (M+).

Le 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle)
35 (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration

absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 2,3 g (5,12 mmol) de l'énantiomère A de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedi
5 carboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (de configuration absolue non déterminée) en solution dans 185 cm³ de diméthylsulfoxyde, on fait buller à une température voisine de 20°C, de l'oxygène jusqu'à saturation pendant 20 minutes. On ajoute ensuite 1,32 g (11,78 mmol) de tert-butylate de
10 potassium en solution dans 84 ml de tert-butanol. On fait à nouveau buller l'oxygène pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C. On ajoute goutte à goutte 540 cm³ d'eau en maintenant la température voisine de 20°C, on ajuste le pH à une valeur
15 comprise entre 5 et 6 par addition de 1,5 cm³ d'acide acétique puis on ajoute 250 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est extrait avec 4 fois 250 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 250 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et
20 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,14 g d'une huile jaune qui est reprise avec 40 cm³ de diéthyle éther. La phase étherée est lavée avec 2 fois 20 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner
25 1,27 g de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une meringue jaune pâle;

30 Spectre de masse IE : m/z 464 (M+).

L'énantiomère A de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

- A 2,78 g (6 mmol) de l'énantiomère A du 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (de configuration absolue non déterminée) en solution dans 230 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 50 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 N. Après 18 heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris avec 700 cm³ d'eau. On ajuste le pH à une valeur voisine de 4 par addition d'acide citrique. Après 4 heures à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, le solide est lavé avec 3 fois 50 cm³ d'éther isopropylique puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 43°C pour donner 2,3 g de l'énantiomère A de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (de configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide blanc;
- 20 Spectre de masse IE : m/z 448 (M+).

Les énantiomères A et B du du 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (de configuration absolue non déterminée) peuvent être préparés de la manière suivante :

- 25 Le du (.-.-)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (2,55 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 800 g de phase stationnaire chirale: WHELK OI,SS TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / MTBE/méthanol /isopropanol/ TEA (74 / 20 / 1 / 4 / 0.1 en volumes)] à un débit de 120 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

L'énantiomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,46 g d'une huile incolore ;

Spectre de masse IE m/z = 462 (M^+), 361 ($M - C_5H_9O_2$)+, 57
5 (C_4H_9).

$[\alpha]_D^{20} = +18,8 \pm 0,6$ [méthanol, ($c = 0,5$), 589 nm] ;

L'énantiomère B (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,217 g d'une huile
10 incolore ;

$[\alpha]_D^{20} = -18,4 \pm 0,8$ [méthanol, ($c = 0,5$), 589 nm]

Spectre de masse : IE m/z = 462 (M^+), 361 ($M - C_5H_9O_2$)+, 57
(C_4H_9).

Exemples 72 et 73

15 Diastéréoisomères B (Lévogyre) et D (Dextrogyre) de l'acide
3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-
[3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique
(configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit aux exemples 70 et 71,
20 mais à partir de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-
quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-
propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2
diastéréoisomères B et D de configuration absolue non
déterminée), on obtient :

25 Le diastéréoisomère B (Lévogyre), de configuration absolue
non déterminée, élué en première position est récupéré puis
concentré sous vide pour donner 0,192 g d'une huile
incolore ;

$[\alpha]_D^{20} = -68,3 \pm 0,9$ [méthanol, ($c = 0,5$), 589 nm] ;

30 $[\alpha]_D^{20} = -48,3 \pm 0,9$ [DMSO, ($c = 0,5$), 589 nm] ;

102

Spectre IR (KBr) 3431; 1621; 1503; 1491; 1231; 1117; 977 et 728 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 517 (MH)+.

Le diastéréoisomère D (Dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,198 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20} = +11,8 \pm 0,8$ [DMSO, (c = 0,5), 589 nm]

10 Spectre IR (KBr) 3401; 1715; 1621; 1503; 1491; 1456; 1231; 1116; 973; 832 et 728 cm⁻¹.

Spectre de masse ES : m/z = 517 (MH)+.

l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 71 et 72, mais à partir de l'énantiomère B du 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (de configuration absolue non déterminée), on obtient une meringue beige ;

Spectre de masse IE m/z = 516 (M+).

Exemples 74 et 75

Diastéréoisomères A (dextrogyre) et C (lévogyre) de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,230 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de

103

longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 μ m. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H₂O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 5 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,072 g d'une meringue blanche ;

10 $[\alpha]_D^{20} = +48,9 \pm 1,0$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3414; 2927; 2856; 1715; 1622; 1598; 1497; 1427; 1355; 1263; 1231; 1198; 1142; 1030; 831; 813 et 789 cm⁻¹.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M⁺), 361 (M - C₈H₇F₂)⁺, 343 15 (361 - H₂O)⁺.

Le diastéréoisomère C (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,052g d'une meringue blanche ;

20 $[\alpha]_D^{20} = -24,0 \pm 0,8$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)];

Spectre IR (KBr) 3420; 2958; 1717; 1622; 1598; 1497; 1427; 1355; 1263; 1231; 1198; 1142; 1031; 831; 812 et 789 cm⁻¹.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M⁺), 361 (M - C₈H₇F₂)⁺, 343 (361 - H₂O)⁺.

25 de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidine carboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

30 A 0,03 g de Palladium sur charbon à 10%, on ajoute à température ambiante, sous atmosphère d'argon, 25 cm³ de

- méthanol et 0,3 g (0,6 mmol) d'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényle)-2-propényle]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)]-3-hydroxypropyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée). Le milieu réactionnel est purgé 5 fois à l'argon puis hydrogéné sous pression de 2 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite®, la Célite® est rincée par 3 fois 25 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec 10 sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,26 g de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényle)propyle]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)]-3-hydroxypropyle]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une laque jaune;
- 15 Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+).

Exemples 76 et 77

- Diastéréoisomères B (lévogyre) et D (dextrogyre) de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényle)propyle]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)]-3-hydroxypropyle]-3-pyrrolidinecarboxylique 20 (configuration absolue non déterminée)

- L'acide 1-[3-(2,5-difluorophényle)propyle]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyle)]-3-hydroxypropyle]-3-pyrrolidine carboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) (0,600 g) est injecté 25 sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H₂O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection 30 est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère B (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide, puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,472 g d'une poudre blanche ;

105

$[\alpha]_D^{20}$ de signe négatif dans le DMSO [DMSO, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3431; 2950; 1622; 1510; 1497; 1459; 1427; 1355; 1266; 1242; 1230; 1187; 1144; 1080; 1031; 832 et 817
5 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+), 361 (M - C₈H₇F₂)⁺, 343 (361 - H₂O)⁺.

Le diastéréoisomère D (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis
10 concentré sous vide puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,113 g d'une poudre blanche.

$[\alpha]_D^{20}$ de signe positif dans le DMSO [DMSO, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre IR (KBr) 3418; 2953; 1622; 1593; 1509; 1497; 1467;
15 1427; 1384; 1355; 1266; 1231; 1197; 1142; 1069; 831 et 813 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+), 361 (M - C₈H₇F₂)⁺, 343 (361 - H₂O)⁺.

L'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-
20 méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,15 g de Palladium sur charbon à 10%, on ajoute à
25 température ambiante, sous atmosphère d'argon, 125 cm³ de méthanol et 1,5 g (3 mmol) d'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration
30 absolue non déterminée). Le milieu réactionnel est purgé 5 fois à l'argon puis hydrogéné sous pression de 2 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite®, la Célite® est rincée par

106

3 fois 100 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,31 g d'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une meringue beige;

Spectre de masse IE m/z = 502 (M⁺).

Exemples 78 et 79

10

Diastéréoisomères A (lévogyre) et C (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

15

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,170 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTICTM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H₂O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

25

Le diastéréoisomère A (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide, puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,057 g d'une meringue blanche ;

30 $[\alpha]_D^{20} = -45,6 \pm 0,9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 3415; 1717; 1622; 1509; 1484; 1355; 1262; 1231; 1187; 1082; 1060; 1030; 908; 830; 804 et 757 cm⁻¹.

Spectre de masse IC m/z = 521 (MH)⁺, 503 (MH⁺ - H₂O).

Le diastéréoisomère C (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,059 g d'une meringue blanche ;

5 $[\alpha]_D^{20} = + 19,9 \pm 0,7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)];

Spectre IR (KBr) 3409; 1716; 1622; 1509; 1484; 1355; 1262; 1231; 1188; 1081; 1060; 1030; 908; 830; 805 et 757 cm^{-1} .

Spectre de masse IC : m/z = 521 (MH)⁺, 503 (MH⁺ - H₂O).

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-
10 6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 70 et 71, mais à partir de l'énantiomère B de l'acide 1-[2-[(2,5-
15 difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique, on obtient un solide beige;

Spectre de masse IE : m/z = 520 (M⁺),

Exemples 80 et 81

20 Diastéréoisomère B (dextrogyre) et D (lévogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-
25 6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) (0,100 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale:
30 CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 μm . L'élution est effectuée avec une phase mobile [H₂O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère B (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide, puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,057 g d'une meringue blanche ;

5 $[\alpha]_D^{20} = + 42,3 \pm 0,9$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre IR (KBr) 3414; 1717; 1622; 1509; 1484; 1356; 1261; 1231; 1188; 1082; 1060; 1027; 908; 861; 805 et 757 cm⁻¹.

Spectre de masse IE : m/z = 520 (M)⁺, 361 (M - C₇H₅SF₂)⁺. 343 (361 - H₂O)⁺.

10 Le diastéréoisomère D (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,059 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20} = - 20,5 \pm 0,7$ [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

15 Spectre IR (KBr) 3414; 1717; 1622; 1509; 1484; 1355; 1261; 1231; 1188; 1082; 1028; 908; 804 et 757 cm⁻¹.

Spectre de masse IE : m/z = 520 (M)⁺, 361 (M - C₇H₅SF₂)⁺. 343 (361 - H₂O)⁺.

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-
20 6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-
pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 70 et 71, mais à partir de l'énantiomère A du l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]
25 éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-
pyrrolidinecarboxylique, on obtient un solide beige;

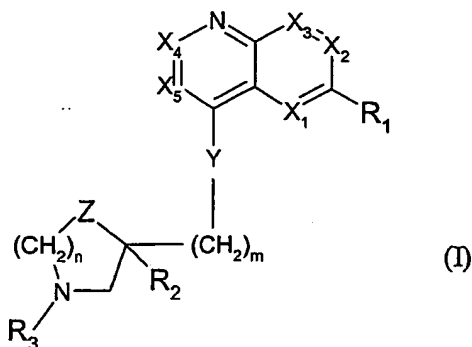
Spectre de masse IE m/z = 520 (M⁺).

REVENDICATIONS

1) Un dérivé de quinoléine-4-substituée, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale

5

10



15 dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,
- 20 R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluoro-
- 25 méthylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cycloalcoyloxy-carbonyle, nitro, $-NRaRb$ ou $-CONRaRb$ (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment
- 30 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont
- 35 l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique,

carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme précédemment, \neq

ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, 5 hétérocyclylméthoxy, ou bien R_1 peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure $-C_mF_{2m+1}$, $-SC_mF_{2m+1}$ ou $-OC_mF_{2m+1}$ pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'_5 peut également représenter trifluoracétyle ;

10 m est égal à 1, 2 ou 3 ;

n est égal à 0, 1 ou 2 ;

Y représente un groupe CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R 15 étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C₁₋₆) ;

Z représente un groupe CH₂, ou bien Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe SO ou un groupe SO₂ et, dans ce cas, n est égal à 2 ;

20

R₂ représente un radical -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH ou -CH₂-CH₂OH ; R étant tel que défini plus haut ;

R₃ représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou 25 bicyclique, alk-R^o, pour lequel alk est un radical alcoylène et R^o représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, 30 N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)₂, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, 35 phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle,

- hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle,
- 5 hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb représentent respectivement hydrogène,
- 10 alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre
- 15 hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou bien R°_3 représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente
- 20 phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonyl-alcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle,
- 25 hétéroarylsulfinylalcoyle, hétéroarylsulfonylalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle,
- 30 et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R_3 représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou
- 35 bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°_3

- représente un radical $-CF_2$ -phényle ou $-CF_2$ -hétéroaryle mono ou bicyclique,
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont
- 5 éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, $-NRaRb$ pour lequel Ra et Rb sont définis
- 10 comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle, étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle
- 15 contiennent 3 à 6 atomes de carbone, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 20 2) Un dérivé de formule générale (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce que :
- X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont tels que définis à la revendication 1 ;
- 25 $R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4$ et R'_5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alcoyle, alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;
- 30 Y représente un radical $CH_2, CHOH, CHF, CHNH_2$ ou $C=O$;
- m est égal à 1 ;
- n est tel que défini à la revendication 1 ;
- 35 Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R₂ est tel que défini à la revendication 1, et

- R₃ représente un radical alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoylène et R°, représente alcoyloxy, alcoylthio, 5 alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylamino, 10 N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, hétéroaryleoxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylamino, 15 N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme dans la revendication 1, ou bien R°, représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, 20 phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, 25 alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°, représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, 30 hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, ou bien R°, représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont 35 éventuellement substitués comme envisagé dans la revendication 1,

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les

mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

3) Un dérivé de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$,

10 R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

Y représente un radical CH_2 , $CHOH$, CHF , $CHNH_2$ ou $C=O$;

15

m est égal à 1 ;

n est tel que défini à la revendication 1 ;

20 Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini à la revendication 1, et

25 R_3 représente un radical $alk-R^o_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et R^o_3 représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, ou bien R^o_3

30 représente $-CR'b=CR'c-R'a$ pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, , hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylthio, ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou

35 cycloalcoyle,

ou bien R^o_3 représente un radical $-C\equiv C-R_d$ pour lequel R_d est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle,

hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle,
hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle,
les parties hétéroaryle citées plus haut étant mono ou
bicycliques,

5 étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle,
benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont
éventuellement substitués comme envisagé dans la
revendication 1,

10 sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les
mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn
ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

4) L'un quelconque des dérivés de formule générale (I)
15 selon la revendication 1, dont les noms suivent :

- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phényloxy)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-

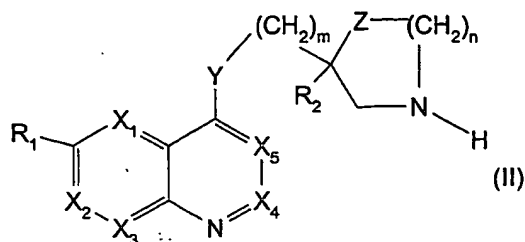
- carboxylique ;
- 1'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 5 ○ 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 10 • 1'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - 1'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
 - 15 • 1'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine carboxylique ;
 - 20 • 1'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
 - 1'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
 - 25

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

30

- 5) Procédé de préparation des dérivés de formule générale (I) telle que défini à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R₃ définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinoléine 4- substituée de formule
- 35 générale :

117



5

dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , Y , Z , m et n sont définis comme à la revendication 1, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti, et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

6) Un procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R_3 sur l'azote hétérocyclique s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

20



dans laquelle R_3 est défini comme à la revendication 1 et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p.toluènesulfonyl.

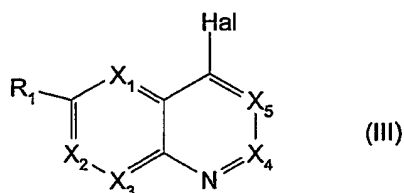
7) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente un radical $-alk-R^o$, pour lequel alk est un radical alcoyle et R^o représente un radical $-C\equiv C-Rd$ dans lequel Rd est tel que défini à la revendication 1, la réaction s'effectue par condensation d'un halogénure d'alcynyle de formule $HC\equiv C-alk-X$ pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical Rd approprié.

8) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente un radical

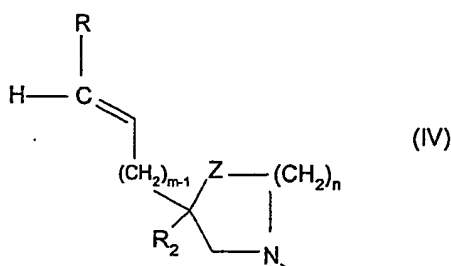
-alk-R^o₃ pour lequel alk est un radical alcoyle et R^o₃ représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on effectue la réaction par construction de la chaîne en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, puis soit en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure R^o₃H ou R^o₃H₂, soit en faisant agir directement le dérivé aromatique dans des conditions de déshydratation.

9) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que les dérivés de formule générale (I) dans laquelle R₂ est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle sont préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R₂ est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxyméthyl protégé.

10) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :

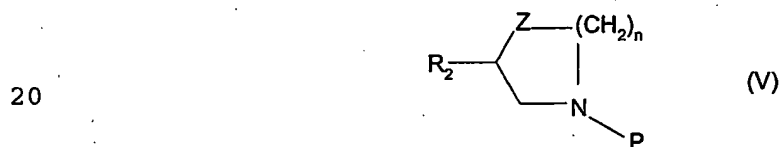


dans laquelle R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont définis comme à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de formule générale :



dans laquelle P est un groupement protecteur et R, Z, m, n et R₂ sont définis comme à la revendication 1 ou R₂ représente un radical protégé si R₂ représente ou porte une fonction acide
 5 carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ attendu, et, le
 10 cas échéant, élimination du ou des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (IV) dans
 15 laquelle R, Z, P, R₂ et n sont définis comme à la revendication 10 et m est égal à 2 ou 3, par condensation sur un dérivé de formule générale :

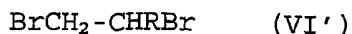


dans laquelle n, z et R₂ sont définis comme à la revendication 1 et P défini comme à la revendication 5, d'un produit de
 25 formule générale :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et n et R
 30 sont définis comme à la revendication 1.

12) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (IV) dans
 laquelle R, Z, P, R₂ et n sont définis comme à la
 35 revendication 10 et m est égal à 1, en condensant un dérivé de formule générale (V) telle que définie à la revendication 11 sur un produit de type dibromoéthane de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment, puis
5 débromhydrate le produit obtenu.

13) Les dérivés de formule générale (II) telle que définie
à la revendication 5.

10 14) Les dérivés de formule générale (IV) telle que définie
à la revendication 10.

15 15) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale
(I) telle que définie à la revendication 1.

16) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale
(I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2
à 4.

20 17) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à
l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants
et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement
acceptables.

25

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/087647 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 409/14, 401/06, 413/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000783

(22) Date de dépôt international : 29 mars 2004 (29.03.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/03812 28 mars 2003 (28.03.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BIGOT,
Antony [FR/FR]; 8, rue Jean Rostand, F-91300 Massy
(FR). CHEVE, Michel [FR/FR]; 3, rue Paul Belmon-
don, F-91450 Soisy sur Seine (FR). EL AHMAD,
Youssef [FR/FR]; 11, avenue de Verdun, F-94000
Creteil (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2, allée
Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). MARTIN, Jean-Paul
[FR/FR]; 14, avenue de l'agent Sarre, F-92700 Colombes
(FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robin-
son, F-92290 Chateaufort Malabry (FR). PANTEL, Guy

[FR/FR]; 12, rue Jean-Baptiste Clément, F-94510 La
Queue en Brie (FR). RONAN, Baptiste [FR/FR]; 15, allée
des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). TABART, Michel
[FR/FR]; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville
(FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46, rue Jules Fossier,
F-95380 Louvre (FR).

(74) Mandataire : DAVID, François; Aventis Pharma S.A.,
Direction des Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165
Antony Cedex (FR).

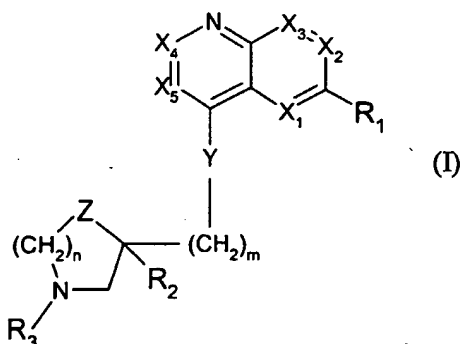
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasi-
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 4-SUBSTITUTED QUINOLEIN DERIVATIVES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY

(54) Titre : DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES AVEC UNE ACTIVITE ANTIMICROBIENNE



(57) Abstract: The invention concerns 4-substituted quinoline derivatives active as antimicrobial agents, of general formula (I), wherein: X₁, X₂, X₃, X₄ and X₅ respectively represent >C-R'₁ to >C-R'₅, or not more than one represents N; Y represents CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF or CF₂, R being hydrogen or alkyl; m is 1, 2, or 3 and n is 0, 1 or 2; Z is CH₂ or Z represents O, S, SO, SO₂ and, in that case, n is equal to 2; R₂ represents -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH or -CH₂-CH₂OH, R being as defined above; R₃ represents phenyl, heteroaryl or alk-R^o, wherein alk is an alkyl and R^o represents various groups, optionally oxygenated, sulphured or aminated, in their enantiomeric or diastereoisomeric forms or mixtures thereof, and optionally in their syn or anti forms or mixtures thereof, as well as their salts.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substitué de formule générale : qui sont actifs comme anti-microbiens, dans laquelle : X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅, ou bien l'un au plus représente N, Y représente CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R étant Hydrogène ou alcoyle, m est 1, 2 ou 3 et n est 0, 1 ou 2, Z est CH₂ ou Z représente O, S, SO, SO₂ et, dans ce cas, n est égal à 2, R₂ représente -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH ou -CH₂-CH₂OH, R étant tel que défini plus haut, R₃ représente phényle, hétéroaryle ou alk-R^o, où alk est alcoyle et R^o représente divers groupements, le cas échéant oxygénés, sulfurés ou aminés, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

WO 2004/087647 A3



Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

27 janvier 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/14 C07D401/06 C07D413/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 816 618 A (AVENTIS PHARMA SA) 17 May 2002 (2002-05-17) page 27, line 22 - page 28, line 8; claim 1	1-17
Y	WO 01/07432 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); LIGHTFOOT ANDREW) 1 February 2001 (2001-02-01) cited in the application page 1, line 17 - line 21; claim 1	1-17



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

08/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2816618 A	17-05-2002	FR 2816618 A1	17-05-2002
		AU 1836502 A	27-05-2002
		BG 107793 A	31-08-2004
		BR 0115312 A	23-09-2003
		CA 2429311 A1	23-05-2002
		CN 1483031 T	17-03-2004
		CZ 20031316 A3	15-10-2003
		EE 200300207 A	15-08-2003
		EP 1337529 A2	27-08-2003
		WO 0240474 A2	23-05-2002
		HU 0303758 A2	01-03-2004
		JP 2004514661 T	20-05-2004
		NO 20032187 A	26-06-2003
		SK 5822003 A3	08-06-2004
		US 2004147518 A1	29-07-2004
		US 2002111492 A1	15-08-2002
WO 0107432 A	01-02-2001	AU 5986200 A	13-02-2001
		WO 0107432 A2	01-02-2001
		EP 1214314 A2	19-06-2002
		JP 2003505455 T	12-02-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No
PC/FR2004/000783

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D409/14 C07D401/06 C07D413/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 816 618 A (AVENTIS PHARMA SA) 17 mai 2002 (2002-05-17) page 27, ligne 22 - page 28, ligne 8; revendication 1	1-17
Y	WO 01/07432 A (DAVIES DAVID THOMAS ;MARKWELL ROGER EDWARD (GB); LIGHTFOOT ANDREW) 1 février 2001 (2001-02-01) cité dans la demande page 1, ligne 17 - ligne 21; revendication 1	1-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 octobre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/11/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seelmann, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/000783

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2816618 A	17-05-2002	FR 2816618 A1	17-05-2002
		AU 1836502 A	27-05-2002
		BG 107793 A	31-08-2004
		BR 0115312 A	23-09-2003
		CA 2429311 A1	23-05-2002
		CN 1483031 T	17-03-2004
		CZ 20031316 A3	15-10-2003
		EE 200300207 A	15-08-2003
		EP 1337529 A2	27-08-2003
		WO 0240474 A2	23-05-2002
		HU 0303758 A2	01-03-2004
		JP 2004514661 T	20-05-2004
		NO 20032187 A	26-06-2003
		SK 5822003 A3	08-06-2004
		US 2004147518 A1	29-07-2004
		US 2002111492 A1	15-08-2002
WO 0107432 A	01-02-2001	AU 5986200 A	13-02-2001
		WO 0107432 A2	01-02-2001
		EP 1214314 A2	19-06-2002
		JP 2003505455 T	12-02-2003